



Organización CSA Ltda

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

07/80213

21. EXPEDIENTE No

54. TITULO: "FORMULACIONES DE CCI-779 ORALMENTE BIODISPONIBLES"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL: A61K 9/20

71. SOLICITANTE: WYETH

DOMICILIO: NUEVA JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

74. APODERADO: ALVARO CORREA ORDOÑEZ
T.P.No.20.281

22. BOGOTA, D.C., 06 de Agosto de 2007

SS

Pb

PETITORIO

000001



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-080213--00000-0000

Fecha: 2007-08-06 16:19:10 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 115

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

15 sep / 2007

1 SOLICITUD DE :

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

2 SOLICITANTE (71)

Nombre: WYETH

Dirección: Five Giralda Farms, Madison, New Jersey 07940, Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Nueva Jersey, Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos de América

Teléfono: Fax:

E-Mail:

IDENTIFICACION

C.C. NIT

C.E. Otro

Cual

Número

3 REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No.10-62 Piso 6

Teléfono: 634 1500 Fax: 376 2211

E-Mail: office.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C. X NIT

C.E. Otro

Cual

79.143.366 de

Número Usaquén TP 20.281

4 INVENTOR (ES) (72)

Nombre: BONI, Joseph P; ASHRAF, Muhammad y BENJAMIN, Eric J.

Dirección: 133 Eaton Drive, Wayne, Pennsylvania 19087, Estados Unidos de América; 67 Boulevard, Elmwood Park, New Jersey 07407, Estados Unidos de América y 3211 Morris Farm Drive, Jamestown, North Carolina 27282, Estados Unidos de América, respectivamente.

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense, Pakistani y Estadounidense, respectivamente.

5 PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/006991 Fecha 13-FEB-06

Publicación Internacional No. WO/2006/089312 Fecha 24-AGO-06

6 Título (54) FORMULACIONES DE CCI-779 ORALMENTE BIODISPONIBLES

7 Clasificación Internacional (51) A61K 9/20, A61K 31/4745, A61K 9/48

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen US

(32) Fecha 15-FEB-05

(31) Número de Solicitud 60/652,889

9 Comprobante de pago No. 07-31028 Fecha 17-ABR-07

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

10

ANEXOS

00002

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

11

FIGURA CARATERISTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA

C.C. 79.143.366 de Usaquén

T.P. 20.281

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



No. 07-080213- -00000-0000

Fecha: 2007-08-06 16:19:10 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 115

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 31,028
FECHA : ABRIL 17 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
RAISBECK LARA RODRIGUEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	54690755	17/04/2007	64,180,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SUN: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 226/07 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 18 de julio de 2007 por la Sra. María Teresa Lara, c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

= = = = =

Poder otorgado por WYETH en relación con la solicitud de patente titulada "Formulaciones en tableta de CCI-779 oralmente biodisponible". Certificación notarial suscrita por Michelle McGowan, Notario Público del estado de Nueva Jersey, y legalizaciones subsiguientes.

EL PODER Y LA CERTIFICACIÓN NOTARIAL NO SE TRADUCEN POR ENCONTRARSE EN INGLÉS Y ESPAÑOL EN EL DOCUMENTO ORIGINAL.

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINISTERIO DE JUSTICIA

[Sello] MICHELLE L. MCGOWAN
Notario Público, Estado de Nueva Jersey
No. 2108903
Habilitada en el Condado de Morris
La comisión expira el 9 de febrero de 2011

(Sello notarial
en relieve)

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por: Michelle L. McGowan
3. actuando en calidad de: Notario Público de Nueva Jersey
4. lleva el sello/timbre de: Michelle L. McGowan, Notario

CERTIFICADO

- 5. en Trenton, Nueva Jersey
- 6. el día 16 de abril de 2007
- 7. por Bradley Abelow, TESORERO DE NUEVA JERSEY
- 8. No. A288882
- 9. Sello/Timbre:
- 10. Firma

(Sello del Estado
de Nueva Jersey)

(Fdo.) Bradley Abelow

=====

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.

LA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINISTERIO DE JUSTICIA



María Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia

00003

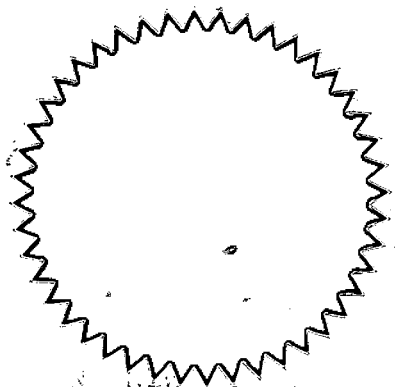
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 16TH DAY OF APRIL 2007
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A288882
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Bradley Abelow

Bradley Abelow, New Jersey Treasurer

Raisbeck, Lara, Rodríguez & Rueda
Av. 82 No. 10 - 62 6th Floor
Bogotá, Colombia

NIT: 860.068.840-3
Tel: +57 1 634 1500
Fax: +57 1 376 2211
www.bakernet.com

00007

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

WYETH

with offices at

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
United States of America

declares that it hereby grants to

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

all members of the law firm Raisbeck, Lara, Rodriguez & Rueda, with domicile at Av. 82 No. 10 - 62, 6Th floor, of Bogotá D. C., Colombia, and for so long as they remain members of the law firm, a full and sufficient power of attorney with respect to Colombian patent application(s) based on PCT/US2006/006991 and entitled "ORALLY BIOAVAILABLE CCI-779 TABLET FORMULATIONS" and to obtain patent protection thereof, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of a patent(s) based upon said patent application(s), including filing of assignments, change of name or address, voluntary cancellation; and defending oppositions, cancellations, nullity, writ mandamus, and in general the civil, penal, an administrative processes relating to those rights.

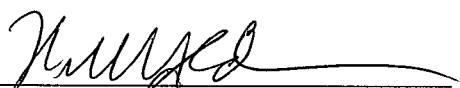
I hereby ratify all lawful actions previously taken on behalf of this company by the aforementioned attorneys with respect to the mentioned matters.

Done and subscribed in

On the 13th day of April 2007

Signature of the person issuing the Power

WYETH


William H. Calnan
Assistant Secretary

PODER DE ABOGADO

La abajo firmada,

WYETH

con oficinas en

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
Estados Unidos de América

declara por el presente que otorga a

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

Todos miembros de la firma de abogados Raisbeck, Lara, Rodríguez & Rueda, con domicilio en la Av. 82 No. 10 - 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, y hasta tanto ellos continúen siendo miembros de la firma, poder especial amplio y suficiente con respecto a la solicitud(es) de patente en Colombia basada(s) en PCT/US2006/006991 y titulada

"
",
y para obtener la protección de patente de la misma, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera autoridades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de la(s) patente(s) de invención basada(s) en la mencionada solicitud de patente, incluyendo presentación de traspasos, cambio de nombre o dirección, cancelación voluntaria; y defensa en oposiciones, cancelaciones, nulidades, la tutela, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos.

Igualmente, ratifico todo lo actuado en derecho hasta el momento en nombre de esta compañía por cualquiera de los mencionados apoderados en los casos mencionados.

Dado y firmado en

A los 13 días del mes de abril de 2007

Firma de la persona que firma el Poder

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 13th day of April
2007, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That **William H. Calnan**

set his hand on the foregoing document.

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

3. That the grantor has executed the foregoing document as

Assistant Secretary

of the judicial person **WYETH**

4. That the judicial person **WYETH**
having its home office in

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
United States of America

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

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

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

Minutes of the Board of Directors Meeting held on April 26, 2006.

Michelle L. McGowan
Notary Public

MICHELLE L. McGOWAN
Notary Public, State of New Jersey
No. 2108903
Qualified in Morris County
Commission Expires Feb. 9, 2011

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 13 días del mes de abril
de 2007, el suscrito Notario

DA FE

1. Que **William H. Calnan**

suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

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

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

Subsecretario

de la persona jurídica **WYETH**

4. Que la persona jurídica **WYETH**
con sede en

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
Estados Unidos de América

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

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

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

Actas de la reunión de Junta Directiva celebrada el 26 de abril de 2006.

El Notario Público

000009

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 227/07 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 18 de julio de 2007 por la Sra. María Teresa Lara, c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

= = = = =
Cesión del invento "Formulaciones de CCI-779 oralmente biodisponible" a WYETH. Certificación notarial suscrita por Winifred A. Ventura, Notario Público del estado de Nueva Jersey, y legalizaciones subsiguientes.

AM101822

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINISTERIO DE JUSTICIA

DECLARACIÓN JURAMENTADA

Yo, Michelle L. McGowan, Asociada para Legalizaciones, Wyeth, certifico por la presente que la copia adjunta ha sido comparada con la Cesión original (para la U.S.S.N. 60/652,889, y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero, para el invento titulado: "FORMULACIONES DE CCI-779 ORALMENTE BIODISPONIBLE") fechada el 18 de abril de 2005 de Joseph P. Boni a Wyeth y que la citada copia es fiel copia del original.

Dado a los 5 días del mes de abril de 2007, en Madison, Nueva Jersey, Estados Unidos de América.

Wyeth

(Fdo.) Michelle L. McGowan

Michelle L. McGowan
Asociada para Legalizaciones

PARA USO EN COLOMBIA

00000

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva Jersey)
)
 Condado de Morris)

A los 5 días del mes de abril de 2007, ante mi personalmente compareció Michelle L. McGowan, Asociada para Legalizaciones de Wyeth, a quien conozco y de quien me consta que es la persona descrita en el instrumento anterior y quien lo suscribió, y reconoció ante mi haber suscrito el mismo.

(Fdo.) Winifred A. Ventura
Notario Público

(Sello notarial
en relieve)

[Sello] WINIFRED A. VENTURA
NOTARIO PÚBLICO, Estado de Nueva Jersey
No. 2334651
Habilitada en el Condado de Union
La comisión expira el 19 de septiembre de 2010

Expediente No: AM-101822L1
Patente

Cesión de Inventario

En virtud del pago por la CESIONARIA al CEDENTE de contraprestación valiosa, el recibo de la cual se reconoce por la presente, el CEDENTE:

- (1) Nombre Completo del Inventor: Joseph P. Boni
Residencia: 133 Eaton Drive, Wayne, PA 19087
Ciudadanía: E.U.A.

- (2) Nombre Completo del Inventor: Muhammad Ashraf
Residencia: 67 Boulevard, Elmwood Park, Nueva Jersey 07407
Ciudadanía: Pakistán

- (3) Nombre Completo del Inventor: Eric J. Benjamin
Residencia: 3211 Morris Farm Drive, Carolina del Norte 27282
Ciudadanía: E.U.A.
-

por la presente vende, cede y traspasa a la CESIONARIA:

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, Nueva Jersey 07940

y a los sucesores, cesionarios y representantes legales de la CESIONARIA, todo derecho, título e interés para los Estados Unidos y sus posesiones territoriales y en todos los países extranjeros, incluidos todos los derechos a reclamar prioridad, en y sobre el invento titulado:

Formulaciones de CCI-779 Oralmente Biodisponible

e inventado por el CEDENTE y los siguientes inventores adicionales, en caso de haberlos:

y el cual se encuentra en la Solicitud Provisional de los E.U. No. 60/652,889 presentada el: 15 de febrero de 2005

[] Yo/nosotros, el CEDENTE que firma/firmamos a continuación, por la presente autorizo/autorizamos y solicito/solicitamos la inserción anterior del número de solicitud y fecha de presentación, una vez que éstos se conozcan,

[marcar también si se están cediendo solicitud(es) extranjera(s)]

[X] y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero,

incluyendo el derecho a reclamar prioridad, incluidas todas y cada una de las mejoras allí divulgadas, y en y sobre todas las Patentes que hayan de

ARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 00173
DE MINISTERIO

obtenerse para dicho invento en virtud de la solicitud anterior o cualquier solicitud provisional, no provisional, de continuación, divisional, de renovación o sustituta de la misma posteriormente presentada, y respecto de Patentes, cualquier reemisión o reexamen de las mismas.

El CEDENTE pacta por el presente que no se ha hecho ni se hará ni se realizará ninguna cesión, venta, acuerdo o gravamen que pudiese entrar en conflicto con esta cesión.

El CEDENTE autoriza a la CESIONARIA a presentar solicitudes y recibir Patentes para dicho invento en cualquiera de dichos países en su propio nombre, o en nombre del CEDENTE, a su elección.

El CEDENTE pacta y acuerda suscribir u obtener cualquier garantía adicional necesaria del título sobre dicho invento y cualquier Patente que pueda expedirse para el mismo, en cualquier momento, y a solicitud y por cuenta de la CESIONARIA, entregar cualquier testimonio en cualquier interferencia, litigio o proceso relacionado con los mismos y otorgar todos los documentos que puedan ser necesarios o convenientes para perfeccionar el título sobre dicho invento o cualquier Patente que pueda otorgarse para el mismo en la CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales y que, en cualquier momento, a solicitud y por cuenta de la CESIONARIA, suscribirá cualquier continuación, continuación en parte, solicitud divisional, renovación o sustituta de la misma, y en cuanto a Patentes y reemisión o reexamen de las mismas, o cualquier otra solicitud adicional de Patente para dicho invento o cualquier parte del mismo, todas las cuales solicitudes y cualesquiera Patentes que se expidan en virtud de las mismas son por la presente cedidas a la CESIONARIA, y hará todos los juramentos o declaraciones lícitos, y realizará todo los actos lícitos requeridos para adquirir

MARIA TERESA IARRA R.
TRADUCCION OFICIAL
RESOLUCION No. 411/07
DE MINISTERIO

El CEDENTE autoriza y solicita al Comisionado de Patentes expedir todas y cada una de las Patentes de los Estados Unidos para dicho invento, resultantes de cualquiera de las anteriores solicitudes, a su CESIONARIA.

18 abril 2005

Fecha

Estado de Pennsylvania }
Condado de Montgomery } ss:

MARIA TERESA LARA R.
 TRADUCTORA
 RESOLUCION No. 01010
 DE MINISTERIA

[Sello] Sello Notarial
Linda Blackburn, Notario Público
Mpio. de Radnor, Condado de Delaware
Mi comisión expira el 24 de octubre de 2005
Miembro, Asociación de Notarios de Pennsylvania

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por: Winifred A. Ventura
3. actuando en calidad de: Notario Público de Nueva Jersey
4. lleva el sello/timbre de: Winifred A. Ventura, Notario

00014

CERTIFICADO

- 5. en Trenton, Nueva Jersey
- 6. el día 20 de abril de 2007
- 7. por Bradley Abelow, TESORERO DE NUEVA JERSEY
- 8. No. A289377
- 9. Sello/Timbre:
- 10. Firma

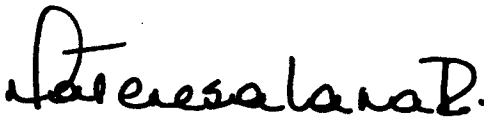
(Sello del Estado
de Nueva Jersey)

(Fdo.) Bradley Abelow

=====

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINISTERIO DE JUSTICIA



María Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia

00015

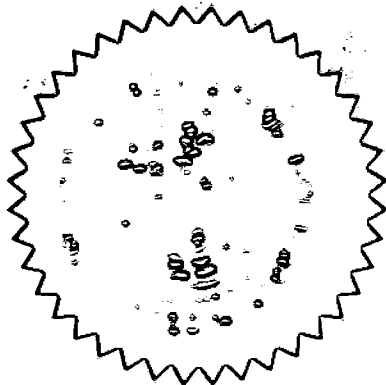
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 20TH DAY OF APRIL 2007
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A289377
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



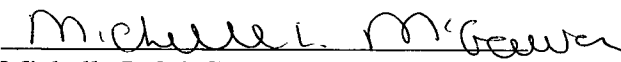
Bradley Abelow

AFFIDAVIT

I, Michelle L. McGowan, Legalization Associate, Wyeth, do hereby certify that the attached copy has been compared with the original Assignment (for U.S.S.N. 60/652,889, and any legal equivalent thereof in a foreign country, for the invention entitled: "ORALLY BIOAVAILABLE CCI-779 FORMULATIONS") dated April 18, 2005 from Joseph P. Boni to Wyeth and that the said copy is a true copy of the original.

Dated this 5th day of April, 2007, at Madison, New Jersey, United States of America.

Wyeth


Michelle L. McGowan
Legalization Associate

TO BE USED IN COLOMBIA

ACKNOWLEDGMENT

State of New Jersey)
)
County of Morris)

On this 5th day of April, 2007, before me personally appeared Michelle L. McGowan, Legalization Associate of Wyeth, to me known and known to me to be the individual described in and who executed the foregoing instrument, and she acknowledged to me that she executed the same.


Notary Public

WINIFRED A. VENTURA
NOTARY PUBLIC, State of New Jersey
No. 2334881
Qualified in Union County
Commission Expires September 19, 2010

00017

Assignment of Invention

In consideration of the payment by ASSIGNEE to ASSIGNOR of good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged,
ASSIGNOR:

(1) Full Name of Inventor: Joseph P. Boni
Residence: 133 Eaton Drive, Wayne, PA 19087
Citizenship: US

(2) Full Name of Inventor: Muhammad Ashraf
Residence: 67 Boulevard, Elmwood Park, New Jersey 07407
Citizenship: Pakistan

(3) Full Name of Inventor: Eric J. Benjamin
Residence: 3211 Morris Farm Drive, North Carolina 27282
Citizenship: US

hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE:

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940

and the successors, assigns and legal representatives of the ASSIGNEE the entire right, title and interest for the United States and its territorial possessions and in all foreign countries, including all rights to claim priority, in and to the invention entitled:

Orally Bioavailable CCI-779 Formulations

and invented by ASSIGNOR and the following additional inventors, if any:

and which is found in U.S. Provisional Application No. 60/652,889 filed on: February 15, 2005

☐ I/we the ASSIGNOR signing below, hereby authorize and request insertion above of the application number and filing date, when they become known,

[also check if foreign application(s) is(are) also being assigned]

☒ and any legal equivalent thereof in a foreign country,

including the right to claim priority, including any and all improvements disclosed therein, and in and to all Letters Patent to be obtained for said invention by the above application or any subsequently filed provisional, nonprovisional, continuation, divisional, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patent any reissue or re-examination thereof.

ASSIGNORS hereby covenants that no assignment, sale, agreement or encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this assignment.

ASSIGNORS authorizes ASSIGNEE to make applications for and to receive Letters patent for said invention in any of said countries in its own name, or in ASSIGNOR's name, at its election.

ASSIGNORS covenants and agrees to execute or procure any further necessary assurance of the title to said invention and any Letters Patent which may issue therefore and to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE deliver any testimony in any interference, litigation or proceeding related thereto and execute all papers that may be necessary or desirable to perfect the title to said invention or any Letters Patent which may be granted therefore in ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives, and that to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE execute any continuation, continuation-in-part, divisional, renewal or substitute thereof, and as to Letters Patent and reissue or re-examination thereof, or any other additional applications of Letters Patent for said invention or any part thereof, all of which applications and any Letters Patent issuing thereon are hereby assigned to ASSIGNEE, and will make all rightful oaths or declarations, and do all lawful acts requisite for procuring the same therein, without further compensation, but at the expense of ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives.

ASSIGNOR authorizes and requests the Commissioner of Patents to issue any and all Letters Patent of the United States for said invention, resulting from any of the aforesaid applications to its ASSIGNEE.



 Joseph P. Boni

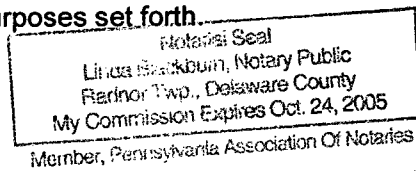
18 April 2005

 Date

ACKNOWLEDGMENT

State of Pennsylvania }
 County of Montgomery } ss:

On the 18th day of April 2005, **Joseph P. Boni** personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.





 Notary Public

00019

Muhammad Ashraf

Date

ACKNOWLEDGMENT

State of _____ }
County of _____ } ss:

On the _____ day of _____ 2005, **Muhammad Ashraf** personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

Notary Public

Eric J. Benjamin

Date

ACKNOWLEDGMENT

State of _____ }
County of _____ } ss:

On the _____ day of _____ 2005, **Eric J. Benjamin** personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

Notary Public

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 228/07 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 18 de julio de 2007 por la Sra. María Teresa Lara, c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

= = = = =

Cesión del invento "Formulaciones de CCI-779 oralmente biodisponible" a WYETH. Certificación notarial suscrita por Winifred A. Ventura, Notario Público del estado de Nueva Jersey, y legalizaciones subsiguientes.

AM101822

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINISTERIO DE JUSTICIA

DECLARACIÓN JURAMENTADA

Yo, Michelle L. McGowan, Asociada para Legalizaciones, Wyeth, certifico por la presente que la copia adjunta ha sido comparada con la Cesión original (para la U.S.S.N. 60/652,889, y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero, para el invento titulado: "FORMULACIONES DE CCI-779 ORALMENTE BIODISPONIBLE") fechada el 5 de abril de 2005 de Muhammad Asraf a Wyeth y que la citada copia es fiel copia del original.

Dado a los 9 días del mes de abril de 2007, en Madison, Nueva Jersey, Estados Unidos de América.

Wyeth

(Fdo.) Michelle L. McGowan

Michelle L. McGowan
Asociada para Legalizaciones

PARA USO EN COLOMBIA

00021

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva Jersey)
)
 Condado de Morris)

A los 9 días del mes de abril de 2007, ante mi personalmente compareció Michelle L. McGowan, Asociada para Legalizaciones de Wyeth, a quien conozco y de quien me consta que es la persona descrita en el instrumento anterior y quien lo suscribió, y reconoció ante mi haber suscrito el mismo.

(Fdo.) Winifred A. Ventura
Notario Público

(Sello notarial
en relieve)

[Sello] WINIFRED A. VENTURA
NOTARIO PÚBLICO, Estado de Nueva Jersey
No. 2334651
Habilitada en el Condado de Union
La comisión expira el 19 de septiembre de 2010

Expediente No: AM-101822L1
Patente

Cesión de Inventario

En virtud del pago por la CESIONARIA al CEDENTE de contraprestación valiosa, el recibo de la cual se reconoce por la presente, el CEDENTE:

- (1) Nombre Completo del Inventor: Joseph P. Boni
Residencia: 133 Eaton Drive, Wayne, PA 19087
Ciudadanía: E.U.A.

- (2) Nombre Completo del Inventor: Muhammad Ashraf
Residencia: 67 Boulevard, Elmwood Park, Nueva Jersey 07407
Ciudadanía: Pakistán

- (3) Nombre Completo del Inventor: Eric J. Benjamin
Residencia: 3211 Morris Farm Drive, Carolina del Norte 27282
Ciudadanía: E.U.A.
-

por la presente vende, cede y traspasa a la CESIONARIA:

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, Nueva Jersey 07940

y a los sucesores, cesionarios y representantes legales de la CESIONARIA, todo derecho, título e interés para los Estados Unidos y sus posesiones territoriales y en todos los países extranjeros, incluidos todos los derechos a reclamar prioridad, en y sobre el invento titulado:

Formulaciones de CCI-779 Oralmente Biodisponible

e inventado por el CEDENTE y los siguientes inventores adicionales, en caso de haberlos:

y el cual se encuentra en la Solicitud Provisional de los E.U. No. 60/652,889 presentada el: 15 de febrero de 2005

[] Yo/nosotros, el CEDENTE que firma/firmamos a continuación, por la presente autorizo/autorizamos y solicito/solicitamos la inserción anterior del número de solicitud y fecha de presentación, una vez que éstos se conozcan,

[marcar también si se están cediendo solicitud(es) extranjera(s)]

[X] y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero,

incluyendo el derecho a reclamar prioridad, incluidas todas y cada una de las mejoras allí divulgadas, y en y sobre todas las Patentes que hayan de

ARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OPORTUNA
RESOLUCION NO. 07816
DE MINISTERIO

obtenerse para dicho invento en virtud de la solicitud anterior o cualquier solicitud provisional, no provisional, de continuación, divisional, de renovación o sustituta de la misma posteriormente presentada, y respecto de Patentes, cualquier reemisión o reexamen de las mismas.

El CEDENTE pacta por el presente que no se ha hecho ni se hará ni se realizará ninguna cesión, venta, acuerdo o gravamen que pudiese entrar en conflicto con esta cesión.

El CEDENTE autoriza a la CESIONARIA a presentar solicitudes y recibir Patentes para dicho invento en cualquiera de dichos países en su propio nombre, o en nombre del CEDENTE, a su elección.

El CEDENTE pacta y acuerda suscribir u obtener cualquier garantía adicional necesaria del título sobre dicho invento y cualquier Patente que pueda expedirse para el mismo, en cualquier momento, y a solicitud y por cuenta de la CESIONARIA, entregar cualquier testimonio en cualquier interferencia, litigio o proceso relacionado con los mismos y otorgar todos los documentos que puedan ser necesarios o convenientes para perfeccionar el título sobre dicho invento o cualquier Patente que pueda otorgarse para el mismo en la CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales y que, en cualquier momento, a solicitud y por cuenta de la CESIONARIA, suscribirá cualquier continuación, continuación en parte, solicitud divisional, renovación o sustituta de la misma, y en cuanto a Patentes y reemisión o reexamen de las mismas, o cualquier otra solicitud adicional de Patente para dicho invento o cualquier parte del mismo, todas las cuales solicitudes y cualesquiera Patentes que se expidan en virtud de las mismas son por la presente cedidas a la CESIONARIA, y hará todos los juramentos o declaraciones lícitos, y realizará todo los actos lícitos requeridos para adquirir


MARIA TERESA IARRA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 09816
DE MINISTERIO

las mismas, sin otra compensación, pero por cuenta de la CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales.

El CEDENTE autoriza y solicita al Comisionado de Patentes expedir todas y cada una de las Patentes de los Estados Unidos para dicho invento, resultantes de cualquiera de las anteriores solicitudes, a su CESIONARIA.

(Fdo.) Muhammad Ashraf
Muhammad Ashraf

5 abril 2005
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York }
 ss:
Condado de Rockland }

A los 5 días del mes de abril de 2005, compareció personalmente ante mí **Muhammad Ashraf**, a quien conozco como la misma persona descrita en el instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Fdo.) Janice A. White
Notario Público

[Sello] JANICE A. WHITE
NOTARIO PÚBLICO – ESTADO DE NUEVA YORK
NO. 01-WH6052604
HABILITADA EN EL CONDADO DE ROCKLAND
MI COMISIÓN EXPIRA 12-26-2006

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por: Winifred A. Ventura
3. actuando en calidad de: Notario Público de Nueva Jersey

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OPORTUN
RESOLUCION No. 01/05
DE MINISTERIO

4. lleva el sello/timbre de: Winifred A. Ventura, Notario

CERTIFICADO

- 5. en Trenton, Nueva Jersey
- 6. el día 20 de abril de 2007
- 7. por Bradley Abelow, TESORERO DE NUEVA JERSEY
- 8. No. A289378
- 9. Sello/Timbre:
- 10. Firma

(Sello del Estado de Nueva Jersey) (Fdo.) Bradley Abelow

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINISTERIO DE JUSTICIA

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.

Maria Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia

00026

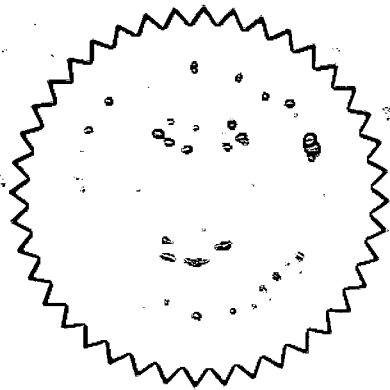
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 20TH DAY OF APRIL 2007
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A289378
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Bradley Abelow

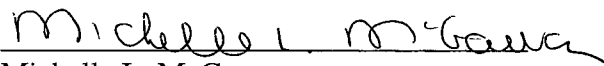
AM101822

AFFIDAVIT

I, Michelle L. McGowan, Legalization Associate, Wyeth, do hereby certify that the attached copy has been compared with the original Assignment (for U.S.S.N. 60/652,889, and any legal equivalent thereof in a foreign country, for the invention entitled: "ORALLY BIOAVAILABLE CCI-779 FORMULATIONS") dated April 5, 2005 from Muhammad Asraf to Wyeth and that the said copy is a true copy of the original.

Dated this 9th day of April, 2007, at Madison, New Jersey, United States of America.

Wyeth

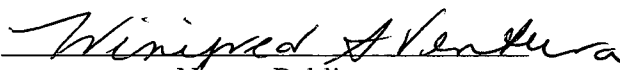

Michelle L. McGowan
Legalization Associate

TO BE USED IN COLOMBIA

ACKNOWLEDGMENT

State of New Jersey)
)
County of Morris)

On this 9th day of April, 2007, before me personally appeared Michelle L. McGowan, Legalization Associate of Wyeth, to me known and known to me to be the individual described in and who executed the foregoing instrument, and she acknowledged to me that she executed the same.


Notary Public

WINFRED A. VENTURA
NOTARY PUBLIC, State of New Jersey
No. 2394851
Qualified in Union County
Commission Expires September 19, 2010

00028

Assignment of Invention

In consideration of the payment by ASSIGNEE to ASSIGNOR of good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged,
ASSIGNOR:

- (1) Full Name of Inventor: Joseph P. Boni
Residence: 133 Eaton Drive, Wayne, PA 19087
Citizenship: US

- (2) Full Name of Inventor: Muhammad Ashraf
Residence: 67 Boulevard, Elmwood Park, New Jersey 07407
Citizenship: Pakistan

- (3) Full Name of Inventor: Eric J. Benjamin
Residence: 3211 Morris Farm Drive, North Carolina 27282
Citizenship: US

hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE:

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940

and the successors, assigns and legal representatives of the ASSIGNEE the entire right, title and interest for the United States and its territorial possessions and in all foreign countries, including all rights to claim priority, in and to the invention entitled:

Orally Bioavailable CCI-779 Formulations

and invented by ASSIGNOR and the following additional inventors, if any:

and which is found in U.S. Provisional Application No. 60/652,889 filed on: February 15, 2005

- ☐ I/we the ASSIGNOR signing below, hereby authorize and request insertion above of the application number and filing date, when they become known,

[also check if foreign application(s) is(are) also being assigned]

- ☒ and any legal equivalent thereof in a foreign country,

including the right to claim priority, including any and all improvements disclosed therein, and in and to all Letters Patent to be obtained for said invention by the above application or any subsequently filed provisional, nonprovisional, continuation, divisional, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patent any reissue or re-examination thereof.

Muhammad Ashraf
Muhammad Ashraf

5- April - 2005
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of NEW YORK }
County of ROCKLAND } ss:

On the 5 day of April 2005, Muhammad Ashraf personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

JANICE A. WHITE
NOTARY PUBLIC - STATE OF NEW YORK
NO. 01-WH6052604
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 12-26-2006

Janice A. White
Notary Public

Eric J. Benjamin

Date

ACKNOWLEDGMENT

State of _____ }
County of _____ } ss:

On the _____ day of _____ 2005, Eric J. Benjamin personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

Notary Public

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 229/07 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 18 de julio de 2007 por la Sra. María Teresa Lara, c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

= = = = =
Cesión del invento "Formulaciones de CCI-779 oralmente biodisponible" a WYETH. Certificación notarial suscrita por Winifred A. Ventura, Notario Público del estado de Nueva Jersey, y legalizaciones subsiguientes.

AM101822

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINISTERIO DE JUSTICIA

DECLARACIÓN JURAMENTADA

Yo, Michelle L. McGowan, Asociada para Legalizaciones, Wyeth, certifico por la presente que la copia adjunta ha sido comparada con la Cesión original (para la U.S.S.N. 60/652,889, y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero, para el invento titulado: "FORMULACIONES DE CCI-779 ORALMENTE BIODISPONIBLE") fechada el 4 de abril de 2005 de Eric J. Benjamín a Wyeth y que la citada copia es fiel copia del original.

Dado a los 9 días del mes de abril de 2007, en Madison, Nueva Jersey, Estados Unidos de América.

Wyeth

(Fdo.) Michelle L. McGowan

Michelle L. McGowan
Asociada para Legalizaciones

PARA USO EN COLOMBIA

00032

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva Jersey)
)
 Condado de Morris)

A los 9 días del mes de abril de 2007, ante mi personalmente compareció Michelle L. McGowan, Asociada para Legalizaciones de Wyeth, a quien conozco y de quien me consta que es la persona descrita en el instrumento anterior y quien lo suscribió, y reconoció ante mi haber suscrito el mismo.

(Fdo.) Winifred A. Ventura
Notario Público

(Sello notarial
en relieve)

[Sello] WINIFRED A. VENTURA
NOTARIO PÚBLICO, Estado de Nueva Jersey
No. 2334651
Habilitada en el Condado de Union
La comisión expira el 19 de septiembre de 2010

MARIA TERESA IARA R.
 TRADUCTORA CERTA
 RESOLUCION No. 0016
 DE MINISTERIO

Expediente No: AM-101822L1
Patente

Cesión de Invento

En virtud del pago por la CESIONARIA al CEDENTE de contraprestación valiosa, el recibo de la cual se reconoce por la presente, el CEDENTE:

- (1) Nombre Completo del Inventor: Joseph P. Boni
Residencia: 133 Eaton Drive, Wayne, PA 19087
Ciudadanía: E.U.A.

- (2) Nombre Completo del Inventor: Muhammad Ashraf
Residencia: 67 Boulevard, Elmwood Park, Nueva Jersey 07407
Ciudadanía: Pakistán

(3) Nombre Completo del Inventor: Eric J. Benjamin
Residencia: 3211 Morris Farm Drive, Carolina del Norte 27282
Ciudadanía: E.U.A.

por la presente vende, cede y traspasa a la CESIONARIA:

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, Nueva Jersey 07940

y a los sucesores, cesionarios y representantes legales de la CESIONARIA, todo derecho, título e interés para los Estados Unidos y sus posesiones territoriales y en todos los países extranjeros, incluidos todos los derechos a reclamar prioridad, en y sobre el invento titulado:

Formulaciones de CCI-779 Oralmente Biodisponible

e inventado por el CEDENTE y los siguientes inventores adicionales, en caso de haberlos:

y el cual se encuentra en la Solicitud Provisional de los E.U. No. 60/652,889 presentada el: 15 de febrero de 2005

[] Yo/nosotros, el CEDENTE que firma/firmamos a continuación, por la presente autorizo/autorizamos y solicito/solicitamos la inserción anterior del número de solicitud y fecha de presentación, una vez que éstos se conozcan,

[marcar también si se están cediendo solicitud(es) extranjera(s)]

[X] y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero,

incluyendo el derecho a reclamar prioridad, incluidas todas y cada una de las mejoras allí divulgadas, y en y sobre todas las Patentes que hayan de

ARIA TRPESA IARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 0480
DE MINISTERIA

obtenerse para dicho invento en virtud de la solicitud anterior o cualquier solicitud provisional, no provisional, de continuación, divisional, de renovación o sustituta de la misma posteriormente presentada, y respecto de Patentes, cualquier reemisión o reexamen de las mismas.

El CEDENTE pacta por el presente que no se ha hecho ni se hará ni se realizará ninguna cesión, venta, acuerdo o gravamen que pudiese entrar en conflicto con esta cesión.

El CEDENTE autoriza a la CESIONARIA a presentar solicitudes y recibir Patentes para dicho invento en cualquiera de dichos países en su propio nombre, o en nombre del CEDENTE, a su elección.

El CEDENTE pacta y acuerda suscribir u obtener cualquier garantía adicional necesaria del título sobre dicho invento y cualquier Patente que pueda expedirse para el mismo, en cualquier momento, y a solicitud y por cuenta de la CESIONARIA, entregar cualquier testimonio en cualquier interferencia, litigio o proceso relacionado con los mismos y otorgar todos los documentos que puedan ser necesarios o convenientes para perfeccionar el título sobre dicho invento o cualquier Patente que pueda otorgarse para el mismo en la CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales y que, en cualquier momento, a solicitud y por cuenta de la CESIONARIA, suscribirá cualquier continuación, continuación en parte, solicitud divisional, renovación o sustituta de la misma, y en cuanto a Patentes y reemisión o reexamen de las mismas, o cualquier otra solicitud adicional de Patente para dicho invento o cualquier parte del mismo, todas las cuales solicitudes y cualesquiera Patentes que se expidan en virtud de las mismas son por la presente cedidas a la CESIONARIA, y hará todos los juramentos o declaraciones lícitos, y realizará todo los actos lícitos requeridos para adquirir

ARIA TRFCA IARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01818
DE MINISTERIA

4. lleva el sello/timbre de: Winifred A. Ventura, Notario

CERTIFICADO

- 5. en Trenton, Nueva Jersey
- 6. el día 20 de abril de 2007
- 7. por Bradley Abelow, TESORERO DE NUEVA JERSEY
- 8. No. A289379
- 9. Sello/Timbre:
- 10. Firma

(Sello del Estado
de Nueva Jersey)

(Fdo.) Bradley Abelow


MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINISTERIO DE JUSTICIA

=====

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.


María Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia

00037

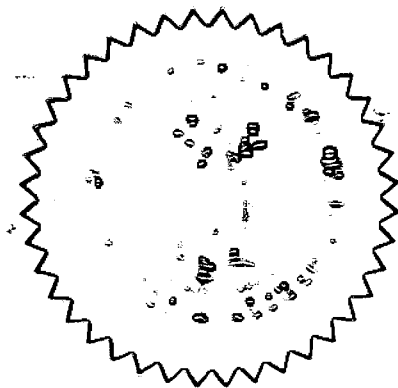
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 20TH DAY OF APRIL 2007
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A289379
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Bradley Abelow

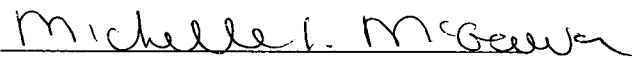
AM101822

AFFIDAVIT

I, Michelle L. McGowan, Legalization Associate, Wyeth, do hereby certify that the attached copy has been compared with the original Assignment (for U.S.S.N. 60/652,889, and any legal equivalent thereof in a foreign country, for the invention entitled: "ORALLY BIOAVAILABLE CCI-779 FORMULATIONS") dated April 4, 2005 from Eric J. Benjamin to Wyeth and that the said copy is a true copy of the original.

Dated this 9th day of April, 2007, at Madison, New Jersey, United States of America.

Wyeth

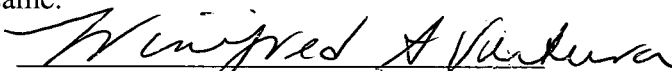

Michelle L. McGowan
Legalization Associate

TO BE USED IN COLOMBIA

ACKNOWLEDGMENT

State of New Jersey)
)
County of Morris)

On this 9th day of April, 2007, before me personally appeared Michelle L. McGowan, Legalization Associate of Wyeth, to me known and known to me to be the individual described in and who executed the foregoing instrument, and she acknowledged to me that she executed the same.


Notary Public

WINIFRED A. VENTURA
NOTARY PUBLIC, State of New Jersey
No. 2334861
Qualified in Union County
Commission Expires September 19, 2010

00039

Assignment of Invention

In consideration of the payment by ASSIGNEE to ASSIGNOR of good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged,
ASSIGNOR:

- (1) Full Name of Inventor: Joseph P. Boni
Residence: 133 Eaton Drive, Wayne, PA 19087
Citizenship: US
-
- (2) Full Name of Inventor: Muhammad Ashraf
Residence: 67 Boulevard, Elmwood Park, New Jersey 07407
Citizenship: Pakistan
-
- (3) Full Name of Inventor: Eric J. Benjamin
Residence: 3211 Morris Farm Drive, North Carolina 27282
Citizenship: US
-

hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE:

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940

and the successors, assigns and legal representatives of the ASSIGNEE the entire right, title and interest for the United States and its territorial possessions and in all foreign countries, including all rights to claim priority, in and to the invention entitled:

Orally Bioavailable CCI-779 Formulations

and invented by ASSIGNOR and the following additional inventors, if any:

and which is found in U.S. Provisional Application No. 60/652,889 filed on: February 15, 2005

- ☐ I/we the ASSIGNOR signing below, hereby authorize and request insertion above of the application number and filing date, when they become known,

[also check if foreign application(s) is(are) also being assigned]

- ☒ and any legal equivalent thereof in a foreign country,

including the right to claim priority, including any and all improvements disclosed therein, and in and to all Letters Patent to be obtained for said invention by the above application or any subsequently filed provisional, nonprovisional, continuation, divisional, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patent any reissue or re-examination thereof.

00040

ASSIGNORS hereby covenants that no assignment, sale, agreement or encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this assignment.

ASSIGNORS authorizes ASSIGNEE to make applications for and to receive Letters patent for said invention in any of said countries in its own name, or in ASSIGNOR's name, at its election.

ASSIGNORS covenants and agrees to execute or procure any further necessary assurance of the title to said invention and any Letters Patent which may issue therefore and to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE deliver any testimony in any interference, litigation or proceeding related thereto and execute all papers that may be necessary or desirable to perfect the title to said invention or any Letters Patent which may be granted therefore in ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives, and that to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE execute any continuation, continuation-in-part, divisional, renewal or substitute thereof, and as to Letters Patent and reissue or re-examination thereof, or any other additional applications of Letters Patent for said invention or any part thereof, all of which applications and any Letters Patent issuing thereon are hereby assigned to ASSIGNEE, and will make all rightful oaths or declarations, and do all lawful acts requisite for procuring the same therein, without further compensation, but at the expense of ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives.

ASSIGNOR authorizes and requests the Commissioner of Patents to issue any and all Letters Patent of the United States for said invention, resulting from any of the aforesaid applications to its ASSIGNEE.

Joseph P. Boni

Date

ACKNOWLEDGMENT

State of _____ }
ss:

County of _____ }

On the _____ day of _____ 2005, **Joseph P. Boni** personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

Notary Public

~~~~~

00061

Muhammad Ashraf

Date

ACKNOWLEDGMENT

State of \_\_\_\_\_ }  
County of \_\_\_\_\_ } ss:

On the \_\_\_\_\_ day of \_\_\_\_\_ 2005, **Muhammad Ashraf** personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

\_\_\_\_\_  
Notary Public

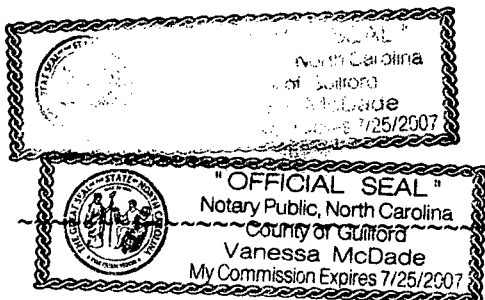
~~~~~  
Eric J Benjamin
Eric J. Benjamin

04/04/05
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of North Carolina }
County of Guilford } ss:

On the 4th day of April 2005, **Eric J. Benjamin** personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.



Vanessa M McDade
Notary Public

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



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

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/089312 A3

- (51) International Patent Classification:
A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/4745 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/US2006/006991
- (22) International Filing Date:
13 February 2006 (13.02.2006)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/652,889 15 February 2005 (15.02.2005) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): WYETH [US/US]; Five Giralda Farms, Madison, New Jersey 07940 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): BONI, Joseph, P. [US/US]; 133 Eaton Drive, Wayne, Pennsylvania 19087 (US). ASHRAF, Muhammad [PK/US]; 67 Boulevard, Elmwood Park, New Jersey 07407 (US). BANJAMIN, Eric, J. [US/US]; 3211 Morris Farm Drive, Jamestown, North Carolina 27282 (US).
- (74) Agents: KODROFF, Cathy, A. et al.; HOWSON AND HOWSON, 321 Norristown Road, Suite 200, Spring House Corporate Center, P.O. Box 457, Spring House, Pennsylvania 19477 (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, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- (88) Date of publication of the international search report:
19 October 2006
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: ORALLY BIOAVAILABLE CCI-779 TABLET FORMULATIONS

(57) Abstract: A CCI-779 oral dosage form is provided in which, after oral administration to a subject, the CCI-779 has a whole blood peak concentration (C_{max}) of 5.4 ± 1.8 ng/mL and an area under the curve (AUC) of about $66 \pm$ about 22 ng-hr/mL and the sirolimus has a C_{max} of 18.7 ± 9.6 ng/mL and an AUC of about $600 \pm$ about 228 ng-hr/mL, for a 25 mg unit dose of CCI-779-Products containing these oral dosage forms, and methods of use thereof, are also described.

WO 2006/089312 A3

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
24 August 2006 (24.08.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/089312 A2

(51) International Patent Classification: Not classified

(21) International Application Number:
PCT/US2006/006991(22) International Filing Date:
13 February 2006 (13.02.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/652,889 15 February 2005 (15.02.2005) US(71) Applicant (for all designated States except US): **WYETH**
[US/US]; Five Giralda Farms, Madison, New Jersey 07940 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **BONI, Joseph, P.**
[US/US]; 133 Eaton Drive, Wayne, Pennsylvania 19087 (US). **ASHRAF, Muhammad** [PK/US]; 67 Boulevard, Elmwood Park, New Jersey 07407 (US). **BANJAMIN, Eric, J.** [US/US]; 3211 Morris Farm Drive, Jamestown, North Carolina 27282 (US).(74) Agents: **KODROFF, Cathy, A.** et al.; **HOWSON AND HOWSON**, 321 Norristown Road, Suite 200, Spring House Corporate Center, P.O. Box 457, Spring House, Pennsylvania 19477 (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, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

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

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

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

(54) Title: ORALLY BIOAVAILABLE CCI-779 FORMULATIONS

(57) Abstract: A CCI-779 oral dosage form is provided in which, after oral administration to a subject, the CCI-779 has a whole blood peak concentration (C_{max}) of 5.4 ± 1.8 ng/mL and an area under the curve (AUC) of about $66 \pm$ about 22 ng-hr/mL and the sirolimus has a C_{max} of 18.7 ± 9.6 ng/mL and an AUC of about $600 \pm$ about 228 ng-hr/mL, for a 25 mg unit dose of CCI-779. Another CCI-779 oral dosage form is provided which, after oral administration thereof to a subject, the CCI-779 has a C_{max} of 5.7 ± 1.7 ng/mL and an AUC of about $60 \pm$ about 20 ng-hr/mL and the sirolimus has a C_{max} of 17.1 ± 8.1 ng/mL and an AUC of about $548 \pm$ about 187 ng-hr/mL in whole blood, for a 25 mg unit dose of CCI-779. Products containing these oral dosage forms, and methods of use thereof, are also described.

WO 2006/089312 A2

CCI-779 has poor water solubility (less than 1 µg/ml) and high permeability (Log PC ≥ 4.1 in 1-octanol/water system and $P_{\text{eff}} = 4\text{-}5 \times 10^{-5}$ cm/sec obtained from *in situ* rat intestinal perfusion study using metoprolol tartrate as a marker) and is classified as class II compound according to BCS classification system. One obstacle towards the formulation of CCI-779 is its poor aqueous dissolution and low oral

bioavailability. Additionally, CCI-779 exhibits aqueous instability and has shown its potential to undergo oxidation.

A CCI-779 formulation was developed that employed a wet granulation manufacturing process. *See* US Published Patent Application No. US-2004-0077677-

5 A1. This process involved preparation of a hydroalcoholic granulation solution of CCI-779. Further, although the resulting tablets were stable and bioavailable, the preparation of the hydroalcoholic solution was very tedious. Further, CCI-779 was thermodynamically unstable, precipitating within one day after its preparation, requiring it to be used immediately after its preparation.

10 A bioavailable CCI-779 oral formulation which can be conveniently manufactured is desirable.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides a convenient and effective method to deliver
15 therapeutic levels of CCI-779 to the patient.

In one aspect, the invention provides a composition comprising an effective amount of CCI-779 wherein, after oral administration thereof to a subject, the CCI-779 has a whole blood peak concentration ($C_{\max}$) of 5.4 ± 1.8 ng/mL and an area under the curve (AUC) of about $66 \pm$ about 22 ng-hr/ml and the sirolimus has a $C_{\max}$ of 18.7 ± 9.6 ng/mL and an AUC of about $600 \pm$ about 228 ng-hr/ml, for a 25 mg unit dose of CCI-779. In a further aspect, the invention provides a composition wherein, after oral administration to a subject, the CCI-779 has a $T_{\max}$ of 2.0 ± 1.8 hours. In one embodiment, the CCI-779 oral formulation comprises micronized CCI-779 in a high povidone-containing formulation.

In another aspect, the invention provides a composition comprising an effective amount of CCI-779 wherein, after oral administration thereof to a subject, the CCI-779 has a $C_{\max}$ of 5.7 ± 1.7 ng/mL and an AUC of about $60 \pm$ about 20 ng-hr/ml and the sirolimus has a $C_{\max}$ of 17.1 ± 8.1 ng/mL and an AUC of about $548 \pm$ about 187 ng-hr/ml in whole blood, for a 25 mg unit dose of CCI-779. In a further aspect, the invention provides a composition wherein, after oral administration to a subject, the CCI-779 has a $T_{\max}$ of 1.3 ± 0.6 hours. In one embodiment, the CCI-779

oral formulation comprises micronized CCI-779 in a low povidone-containing formulation.

In another aspect, the invention provides a method of treating a subject with the compositions of the invention, and use of the compositions of the invention in preparing medicaments useful in the treatment of a subject.

The invention further provides kits and other products containing the
5 compositions of the invention.

Other aspects and advantages of the invention will be readily apparent from the following detailed description of the invention.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

10 The invention provides micronized CCI-779 compositions of the invention in an oral dosage form containing an effective dose of CCI-779 which having the pharmacokinetic profile described herein.

The invention further provides a method of achieving a bioavailability of CCI-779 in a subject, preferably human, upon administering orally a CCI-779 oral dosage
15 form, such that an AUC and C_{max} in the ranges provided above is achieved. The invention also provides a method of treating a human by administering an effective dose of the CCI-779 compositions of the invention such that the AUC and C_{max} in the ranges provided above are achieved.

Advantageously, the compositions of the invention can be readily
20 manufactured using micronized CCI-779. CCI-779 is micronized under nitrogen and conventional micronizing techniques, for example with a Trost or jet mill, applied to non-micronized CCI-779. The preparation of non-micronized CCI-779 is described in US Patent No. 5,362,718, which is hereby incorporated by reference. A regioselective preparation of non-micronized CCI-779 is described in US Patent No.
25 6,277,983, which is hereby incorporated by reference. However, the invention is not limited to the method by which the non-micronized CCI-779 is produced. Alternatively, CCI-779 can be purchased commercially (*e.g.*, Wyeth). Micronized CCI-779 typically has a particle size of about 0.2 to about 30 microns, about 0.5 to 25 microns, or about 0.5 to 20 microns, as described above.

In one embodiment, the compositions of the invention contain micronized CCI-779 with a particle size range in which 10% are less than or equal to about 3 microns (μ), 50% are about 10 μ , and 90% are less than or equal to about 20 μ as determined by Malvern method. In one embodiment, the micronized CCI-779 has a
5 particle size range of 10% are less than or equal to about 2 μ , 50% are about 5 μ , and 90% are less than or equal to about 16 μ as determined by Malvern method.

Suitably, the micronized CCI-779 is present in the composition of the invention in an amount from 0.1 % w/w to 50% w/w, based on the weight of an uncoated composition of the invention. This amount may be varied, depending upon
10 the amount of micronized CCI-779 to be delivered to a patient. For example, an effective amount of micronized CCI-779 is generally in the range, *e.g.*, about 0.1 to about 50 mg, about 10 mg to about 30 mg, or about 0.5 to about 2 mg micronized CCI-779. The desired therapeutic regimen can be taken into consideration when formulating a composition of the invention. For example, micronized CCI-779 can be
15 in the range of 0.1% w/w to 10% w/w for an uncoated composition of the invention. In another example, micronized CCI-779 can be in the range of 5% w/w to 25% w/w based upon the weight of an uncoated unit dose. In yet another example, micronized CCI-779 can be in the range of 6% w/w to 8% w/w, 15% w/w to 40% w/w, or 20% w/w to 30% w/w based on the weight of an uncoated unit dose.

20 In addition to containing micronized CCI-779, the composition of the present invention can contain pharmaceutically acceptable additives and/or excipients. Typically, these additives are biologically inert and useful for manufacture of a dosing unit. The compositions of the invention may contain one or more filler/binder, disintegrant, a dissolution enhancer (including, *e.g.*, a surfactant), glidant, and
25 lubricant. In certain embodiments, the compositions further contain one or more antioxidants, chelating agents, or pH modifiers. Optionally, the antioxidant, chelating agent, and/or pH modifier may be micronized. Micronized additives and excipients are prepared using conventional techniques, as described.

Examples of pharmaceutically acceptable binders, fillers, and disintegrants
30 include sucrose, lactose, magnesium stearate, gum acacia, cholesterol, tragacanth, stearic acid, gelatin, casein, lecithin (phosphatides), carboxymethylcellulose calcium,

carboxymethylcellulose sodium, methylcellulose, hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethycellulose phthalate, noncrystalline cellulose, cetostearyl alcohol, cetyl alcohol, cetyl esters wax, dextrans, dextrin, lactose, dextrose, glyceryl monooleate, glyceryl monostearate, glyceryl
5 palmitostearate, polyoxyethylene alkyl ethers, polyethylene glycols, polyoxyethylene castor oil derivatives, polyoxyethylene stearates, and polyvinyl alcohol, and the like.

In one embodiment, the disintegrant is croscarmellose sodium. Suitably, a composition of the invention contains a total of about 3% w/w to 8% w/w disintegrant, *e.g.*, about 4% to about 6% w/w.

10 The binders and fillers can be selected from the group consisting of polyvinylpyrrolidone (povidone), lactose (including anhydrous lactose), and microcrystalline cellulose, and mixtures thereof. Suitably, a composition of the invention contains a total of about 75 % w/w to 88% w/w binder/filler, or about 80% w/w to 82% w/w binder/filler, based on the weight of an uncoated composition. For
15 example, a composition of the invention may contain, in addition to the micronized CCI-779 and other components, about a low amount of povidone, *e.g.* about 5 to 7% w/w, and more desirably, about 6% w/w, with the remainder of the filler in the uncoated composition being supplied by other components. In another example, a composition of the invention may contain a high amount of povidone, *e.g.*, about 25
20 to 35% w/w, and more desirably, about 30 to 32 % w/w povidone, with the remainder of the filler in the uncoated composition being supplied by other components. In yet another example, a composition of the invention contains a combination of lactose, preferably anhydrous lactose, and microcrystalline cellulose, optionally with povidone or another filler/binder. In such a composition (based on uncoated weight), anhydrous
25 lactose is generally present in an amount of about 30% w/w to about 60% w/w, and more desirably, about 30 % w/w, about 32% w/w, about 50% w/w, or about 55% w/w anhydrous lactose. Suitably, in such an uncoated composition, microcrystalline cellulose is present in an amount of about 15% w/w to about 30% w/w of the uncoated composition, and more desirably, about 16% w/w, about 23% w/w, about
30 25% w/w, about 28% w/w of the uncoated composition.

Dissolution enhancers may be included in the micronized CCI-779 composition (based on uncoated weight) of the invention. Preferably, one or more dissolution enhancers may optionally be present in the composition in an amount of from about 0.5 % w/w to about 10 % w/w, and preferably, from about 5% w/w to about 8% w/w, about 5.5%, about 6% w/w, or 6.5% w/w, based on the weight of an uncoated composition. Examples of dissolution enhancers include surfactants, chelating agents (*e.g.*, EDTA), disintegrants, or combinations thereof.

In one embodiment, the surfactant is about 0.25 % w/w to about 10 % w/w of an uncoated composition, and preferably, about 5% w/w to about 6.5% w/w. In one embodiment, the surfactant is selected from sodium lauryl sulfate (also known as sodium dodecyl sulfate). Other suitable surfactants are well known to those of skill in the art and can be selected including, without limitation, polysorbates including, *e.g.*, polysorbate 80, Polaxamer 188™ surfactant, sodium lauryl sulfate (sodium dodecyl sulfate), salts of bile acids (taurocholate, glycocholate, cholate, deoxycholate, *etc.*) which may be combined with lecithin. Alternatively, ethoxylated vegetable oils, such as Cremophor EL, vitamin E tocopherol propylene glycol succinate (Vitamin E TGPS), polyoxyethylene-polyoxypropylene block copolymers, and poloxamers.

Acceptable antioxidants include, but are not limited to, citric acid, d,l- α -tocopherol, butylated hydroxyanisol (BHA), butylated hydroxytoluene (BHT), monothioglycerol, ascorbic acid, propyl gallate, and mixtures thereof. It is expected that the total amount of antioxidants in the formulations of this invention will be in concentrations ranging from 0.001% to 3% w/w, and preferably, about 0.01 w/w to about 1% w/w, and more preferably, about 0.02 % w/w to 0.1% w/w, based on the weight of an uncoated composition. In one embodiment, the antioxidant is a combination of BHA and BHT, which may be in nonmicronized form or preferably, in micronized form.

Chelating agents and other materials capable of binding metal ions, such as ethylene diamine tetra acetic acid (EDTA) and its salts and hydrates (*e.g.*, EDTA calcium disodium hydrous) are useful in the compositions of the invention. Typically, where present, a chelating agent is present in an amount less than 1 % w/w, *e.g.*, about

0.001 % w/w to about 0.01 % w/w, based on the weight of an uncoated composition.
In one embodiment, the chelating agent is present in micronized form.

Acceptable pH modifying agents include, but are not limited to citric acid and salts thereof (*e.g.*, sodium citrate), dilute HCl, and other mild acids or bases capable
5 of buffering a solution containing CCI-779 to a pH of 4 to 6. Where present in a composition of the invention, such pH modifiers are present in an amount up to about 1% w/w, *e.g.*, about 0.001% w/w to about 0.1% w/w, based on the weight of an uncoated composition. Optionally, the pH modifier, can be present in micronized form.

10 Other suitable components include lubricants and/or glidants. In one embodiment, the lubricant and the glidants can each be present in the composition of the invention in an amount of 0.01 wt% to about 1 wt%, about 0.1 wt% to about 2 wt%, or about 0.2 to about 0.5%, of an uncoated composition. In some embodiments, the lubricant and glidants are present in the composition in amounts of less than 1
15 wt% of an uncoated composition. An example of a suitable lubricant is magnesium stearate and an example of a suitable glidants is silicone dioxide.

Other suitable inert components of the formulation will be readily apparent to one of skill in the art.

The compositions of the invention are formed into a suitable dosing unit for
20 oral delivery to a patient. Suitable dosing units include oral dosing units, such as a directly compressible tablet, a capsule, a powder and a suspension. These dosing units are readily prepared using the methods described herein and those known to those of skill in the art.

In one embodiment, a composition of the invention is prepared by dry mixing
25 micronized CCI-779 with the other additives in a suitable mixer. The powder mix is then directly compressed into unit dose tablets.

Without limitation as to the method of preparation of a composition of the invention, an example of a suitable micronized CCI-779 formulation includes a low amount of povidone. The following weight percentages are based upon an uncoated
30 composition of the invention.

CCI-779, Micronized

6% w/w;

	Sodium Lauryl Sulfate	6% w/w;
	Povidone	6% w/w;
	Lactose Anhydrous	50 % w/w;
	Microcrystalline Cellulose	25% w/w;
5	Croscarmellose Sodium	6% w/w;
	Glidant	0.25% w/w; and
	Magnesium Stearate	0.25% w/w.

Still a further example of a suitable micronized CCI-779 composition contains
 10 a high amount of povidone, with weight percentages based upon an uncoated
 composition of the invention:

	Micronized CCI-779	6 % w/w;
	Sodium Lauryl Sulfate	6% w/w;
	Povidone	31% w/w;
	Lactose Anhydrous	34% w/w;
	Microcrystalline Cellulose	16% w/w;
	Croscarmellose Sodium	6% w/w ;
	Glidant	0.25% w/w; and
	Magnesium Stearate	0.5% w/w.

Yet a further example of a suitable micronized CCI-779 dosing unit, with
 weight percentages based on total uncoated composition, is:

15 Yet another example of a suitable dosing unit, with weight percentages based
 on total uncoated composition, is:

	CCI-779 (Micronized)	6% w/w;
	Butylated Hydroxyanisole (Micronized)	0.022% w/w;
	Butylated Hydroxytoluene (Micronized)	0.05% w/w;
20	EDTA Calcium Disodium, Hydrous (Micronized)	0.011% w/w;
	Citric Acid Anhydrous (Micronized)	1 % w/w;
	Sodium Lauryl Sulfate	6% w/w;
	Povidone K-25	6.5% w/w;

	Microcrystalline Cellulose	23% w/w;
	Anhydrous Lactose	50% w/w;
	Croscarmellose Sodium	6 % w/w;
	Colloidal Silicone Dioxide	0.25% w/w; and
5	Magnesium Stearate	0.50% w/w.

Optionally, the tablets are film-coated. Suitable film-coatings are known to those of skill in the art. For example, the film-coating can be selected from among suitable polymers such as hydroxypropylmethylcellulose, ethyl cellulose, polyvinyl alcohol, and combinations thereof. Such coatings may also contain plasticizers and other desirable components. In one embodiment, the coatings are inert. Other suitable film-coatings can be readily selected by one of skill in the art. Where applied, the weight percent of the film coat is generally in the range of 1 % w/w to 6 % w/w, about 2 % w/w, about 3% w/w, about 4% w/w or about 5% w/w, and more desirably, about 2% w/w, based on the total weight of the coated composition.

The invention further provides a method of delivering CCI-779 to a patient, said method comprising the step of administering a micronized CCI-779 dosing unit according to the invention.

It is contemplated that when the formulations of this invention are used as an immunosuppressive or anti-inflammatory agent, they can be administered in conjunction with one or more other immunoregulatory agents. Such other antirejection chemotherapeutic agents include, but are not limited to azathioprine, corticosteroids, such as prednisone and methylprednisolone, cyclophosphamide, cyclosporin A, FK-506, OKT-3, and ATG. By combining one or more of the formulations of the present invention with such other drugs or agents for inducing immunosuppression or treating inflammatory conditions, lesser amounts of each of the agents may be required to achieve the desired effect. *See, e.g., Transplantation Proc.* 23: 507 (1991).

The dosage requirements may vary the severity of the symptoms presented and the particular subject being treated. Daily oral dosages of micronized CCI-779 can be about 0.05 to about 200 mg, about 0.05 to about 30 mg, about 5 mg to about

100 mg, about 10 mg to about 100 mg, about 1 mg to about 5 mg, about 1 mg to about 10 mg, about 1 mg to about 25 mg, about 1 mg to about 35 mg, about 1 mg to about 50 mg, about 20 mg to about 50 mg, about 5 mg to about 35 mg, about 25 mg to about 35 mg, about 25 mg to about 30 mg, about 5 mg, about 10 mg, about 15 mg, about 20
5 mg, about 25 mg, about 30 mg, or about 35 mg. In one example, when micronized CCI-779 is used in combination therapy at daily doses in the range of 0.5 to 10 mg. In another example, micronized CCI-779 is used in monotherapy at daily doses in the range of 1 mg to 30 mg. In other embodiments, daily doses are 2 to 5 mg when micronized CCI-779 is used in combination therapy, and 5 to 15 mg when micronized
10 CCI-779 is used as monotherapy.

Treatment can be initiated with small dosages less than the optimum dose of the compound. Thereafter the dosage is increased until the optimum effect under the circumstances is reached. Precise dosages will be determined by the administering physician based on experience with the individual subject treated. In general, the
15 formulations of this invention are most desirably administered at a concentration that will generally afford effective results without causing any unacceptable harmful or deleterious side effects.

Thus, the present invention provides a method of treating systemic lupus erythematosus, pulmonary inflammation, insulin dependent diabetes mellitus, skin
20 disorders, bowel disorders, smooth muscle cell proliferation, intimal thickening following vascular injury, adult T-cell leukemia/lymphoma, ocular inflammation, malignant carcinomas, cardiac inflammatory disease, anemia, rheumatoid arthritis, and/or multiple sclerosis by administering a composition of the invention to a subject. The invention further provides for the use of the composition in preparing a
25 medicament or product for use in these therapies and treatment regimens.

In another embodiment, the present invention provides products containing the compositions of the invention.

Suitably, the compositions of the invention are formulated such that a patient receives a suitable amount of the active component, *e.g.*, about 0.05 to about 200 mg,
30 about 0.05 to about 30 mg, about 5 mg to about 100 mg, about 10 mg to about 100 mg, about 1 mg to about 5 mg, about 1 mg to about 10 mg, about 1 mg to about 25

mg, about 1 mg to about 35 mg, about 1 mg to about 50 mg, about 20 mg to about 50 mg, about 5 mg to about 35 mg, about 25 mg to about 35 mg, about 25 mg to about 30 mg, about 5 mg, about 10 mg, about 15 mg, about 20 mg, about 25 mg, about 30 mg, or about 35 mg. Preferably, the formulations are such that a suitable dose is delivered
5 in a single dosage unit. These doses may be administered daily for a suitable period of time, *e.g.*, 4 weeks to 8 weeks, but can be delivered for a shorter period of time, *e.g.*, 3 days to 3 weeks, one week to 3 months, or over a longer period, *e.g.*, over 6 months, or longer. These compositions can be delivered alone or in combination with an antacid or other suitable composition.

10 Suitably, the compositions of the invention can be filled in capsules or caplets.

In one embodiment, the compositions of the invention are packaged for use by the patient or his caregiver, *e.g.*, in a pharmaceutical pack or kit. For example, the compositions can be packaged in a foil or other suitable package.

The following examples are illustrative of specific embodiments of the
15 invention and are not a limitation on the present invention. The following provide representative examples of the formulations of this invention. These examples are illustrative only, and do not limit the invention.

EXAMPLE 1: Directly Compressible Tablet Formulations Prepared By 20 Employing Micronized CCI-779 And Poloxamer As Surfactant

The table formulations for this example are manufactured according to the following protocol.

Pass the poloxamer 188, microcrystalline cellulose (Avicel PH-112) and a portion of anhydrous lactose through a screen and blend. Mill the blend containing
25 poloxamer with the help of a Fitz mill and transfer it to a V-blender of suitable size.

Preblend a portion of anhydrous lactose with micronized butylated hydroxyanisole, butylated hydroxytoluene, EDTA calcium disodium, hydrous, and citric acid anhydrous. Then add CCI-779 to this preblend, mix and add to the V-blender.

30 Take a portion of anhydrous lactose, croscarmellose sodium, and colloidal silicon dioxide (Aerosil 200) and pass through a screen, blend and transfer it to V-

- blender. Pass the remaining anhydrous lactose through a screen and transfer it to V-blender. Close the lids and blend the material without activation of the intensifier bar. Pass magnesium stearate through a screen, premix with a weight equivalent portion of powder blend and transfer the lubricant premix to V-blender and blend without the
- 5 activation of the intensifier bar. Compress the final blend using a tablet press equipped with suitable tooling.

Quantitative Composition of CCI-779 Tablets, 25 mg
Containing Poloxamer

Ingredients:	Percent Wt/Wt	Mg / tablet	Function
CCI-779, Micronized	6.250	25.00	Active
Butylated Hydroxyanisole, NF	0.022	0.088	Antioxidant
Butylated Hydroxytoluene, NF	0.050	0.20	Antioxidant
EDTA, calcium disodium hydrous, USP	0.011	0.044	Chelating agent
Citric acid, Anhydrous USP	0.080	0.32	pH modifier
Poloxamer 188, NF	6.250	25.00	Surfactant
Lactose Anhydrous, NF	55.060	220.24	Filler
Microcrystalline Cellulose, NF (Avicel PH 112)	27.527	108.58	Filler/ Binder
Croscarmellose Sodium, NF	4.000	16.00	Disintegrant
Aerosil 200, NF	0.250	1.00	Glidant
Magnesium Stearate, NF	0.500	2.00	Lubricant
Total	100	400	

EXAMPLE 2: Directly Compressible Tablet Formulations Prepared By
Employing Micronized CCI-779, Sodium Lauryl Sulfate And Povidone

The tablet formulations for this example are manufactured using the following protocol.

5 Microcrystalline cellulose (Avicel PH-112) and povidone K-25 are passed
through a screen and transferred to a V-blender of suitable size. Micronized CCI-779
is preblended with a portion of lactose anhydrous separately, then passed through a
screen and added to the V-blender. Sodium lauryl sulfate, croscarmellose sodium,
silicone dioxide and a portion of lactose anhydrous are passed through a screen and
10 transferred to the V blender. The remaining lactose anhydrous is passed through a
screen and transferred it to V-blender and the lids are closed. The material is blended
without activation of intensifier bar. Magnesium stearate is passed through a screen,
premixed with a weight equivalent portion of powder, blended from V-blender,
transferred to the lubricant premix to V-blender and blended without activation of
15 intensifier bar. The final blend is compressed using a tablet press with suitable
tooling.

Quantitative Composition of CCI-779 Tablets, 25 mg
Containing Low level of Povidone

Ingredients	Percent Wt/Wt	Mg / tablet	Function
CCI-779, Micronized	6.250	25.00	Active
Sodium Lauryl Sulfate, NF	5.625	22.50	Surfactant
Povidone, USP K25	6.250	25.00	Filler/ Binder
Lactose Anhydrous, NF	50.583	202.33	Filler
Microcrystalline Cellulose,NF (Avicel PH 112)	24.543	98.172	Filler/ Binder
Croscarmellose Sodium, NF	6.000	24.00	Disintegrant
Aerosil 200, NF	0.250	1.00	Glidant
Magnesium Stearate, NF	0.500	2.00	Lubricant
Total	100	400	

Quantitative Composition of CCI-779 Tablets, 25 mg
Containing High Level of Povidone

Ingredients:	Percent Wt/Wt	Mg / tablet	Function
CCI-779, Micronized	6.250	25.00	Active
Sodium Lauryl Sulfate, NF	5.625	22.50	Surfactant
Povidone, USP K-25	31.250	125.00	Filler/ Binder
Lactose Anhydrous, NF	33.750	135.00	Filler
Microcrystalline Cellulose, NF (Avicel PH 112)	16.375	65.50	Filler/ Binder
Croscarmellose Sodium, NF	6.000	24.00	Disintegrant
Silicone dioxide (Aerosil 200), NF	0.250	1.00	Glidant
Magnesium Stearate, NF	0.500	2.00	Lubricant
Total	100	400	

5 **EXAMPLE 3 – Bioavailability study**

A. Number Of Patients:

 A total of 40 subjects, 38 men and 2 women, were enrolled in the study, and
35 subjects, 33 men and 2 women, completed the study (40 planned, 40 enrolled, 35
10 completed, 40 analyzed for safety, 35 analyzed for pharmacokinetics).

B. Duration Of Treatment:

 Each completing subject participated in study procedures for approximately
43.5 days. The prestudy screening evaluation took place within 2 to 14 days before
study day 1 of period 1.

15 **C. Study Drug, Dose, And Mode Of Administration:**

 On day 1 of each of the 3 study periods, the subjects received a single oral
dose of 1 of 4 treatments (treatments A, B, C, or reference).

 Treatment A was CCI-779 25 mg tablet, containing micronized Poloxamer
188, manufactured essentially as described in Example 1. For the reasons illustrated

below (including lower bioavailability), this Treatment is less desirable than prototypes B and C described herein.

Test treatment B was CCI-779 25 mg tablet (Micronized High Povidone), manufactured essentially as described in Example 2.

5 Test treatment C was CCI-779 25 mg tablet (Micronized Povidone API [active pharmaceutical] Quantity), manufactured essentially as described in Example 2.

Reference treatment D was 25 mg CCI-779 consisting of CCI-779 10 mg tablet, manufactured by Wyeth Pharmaceuticals, Inc.; and CCI-779 5 mg tablet, manufactured by Wyeth Pharmaceuticals, Inc.

10 *D. Dose And Mode Of Administration:*

On day 1 of each of the 3 study periods, the subjects received a single oral dose of 1 of 4 treatments (A, B, C, or reference).

E. Pharmacokinetics/Pharmacodynamic And Statistical Methods:

15 The following pharmacokinetic parameters for CCI-779 and sirolimus, which is the major metabolite of CCI-779 in whole blood, were calculated from whole blood concentration-time data using noncompartmental methods: AUC_{0-t} , AUC, AUCR [AUC_{0-t}/AUC], K_{el} , $t_{1/2}$, C_{max} , and t_{max} . CL/F and V_z/F were calculated for CCI-779. In addition, the AUC_{ratio} [the ratio of sirolimus AUC:CCI-779 AUC] and AUC_{sum} [the sum of sirolimus AUC and CCI-779 AUC] were calculated.

20 A parametric (normal theory) general linear model was applied to the log-transformed AUC, AUC_{0-t} , and C_{max} values for each analyte. The 90% confidence interval (CI) for the ratio of the test and reference geometric least squares (LS) means (A vs D, B vs D, and C vs D) was determined for each parameter.

25 If the 90% confidence intervals (CI) for the ratios of the test and reference geometric LS means for all 3 parameters included 100%, then it was concluded that there was no significant difference in bioavailability between the test and reference formulations. A higher bioavailability for the test formulation was concluded if the lower limits of the 90% CI were larger than 100%, and a lower bioavailability was concluded if the upper limits of the 90% CI were smaller than 100%.

30

CCI-779 prototype A -
Pharmacokinetics based on CCI-779

Whole Blood CCI-779 -								
Treatment A ^a				Treatment D ^b				
Pharmacokinetic Parameters	N	Arithmetic Mean	SD	N	Arithmetic Mean	SD	90% CI ^c	% Mean Ratio ^c
C _{max} (ng/mL)	25	2.912	0.820	26	7.925	3.615	. - .	.
T _{max} (hr) ^d	25	4.12	4.61	26	1.15	0.368	. - .	.
AUC _{0-t} (ng*hr/mL)	25	46.12	20.27	26	58.43	24.91	. - .	.
AUC (ng*hr/mL)	20	60.1	17.77	26	69.64	23.90	. - .	.
ln(C _{max})	25	1.030	0.2888	26	1.995	0.3765	34.88 - 45.97	40.0
ln[AUC _{0-t}]	25	3.752	0.4001	26	3.996	0.3730	69.73 - 91.72	80.0
ln[AUC]	20	4.054	0.3006	26	4.193	0.3188	79.34 - 100.6	89.3

a: Treatment A = 1 x 25 mg CCI-779 tablet (micronized poloxamer): test

b.: Treatment D = 2 x 10 mg plus 1 x 5 mg CCI-779 tablet : reference

c: Values calculated using LS Means.

d: The median values for T_{max} were 3 hours (treatment A) and 1 hour (treatment D).

CCI-779 prototype B
Pharmacokinetics based on CCI-779

Whole Blood CCI-779 -								
		Treatment B ^a			Treatment D ^b			% Mean Ratio ^c
Pharmacokinetic Parameters	N	Arithmetic Mean	SD	N	Arithmetic Mean	SD	90% CI ^c	
C _{max} (ng/mL)	29	5.419	1.811	26	7.925	3.615	. - .	.
T _{max} (hr) ^d	29	2.00	1.77	26	1.15	0.368	. - .	.
AUC _{0-t} (ng*hr/mL)	29	50.67	21.79	26	58.43	24.91	. - .	.
AUC (ng*hr/mL)	24	66.36	21.91	26	69.64	23.90	. - .	.
Ln(C _{max})	29	1.641	0.3130	26	1.995	0.3765	65.22 - 84.52	74.2
Ln[AUC _{0-t}]	29	3.838	0.4301	26	3.996	0.3730	82.36 - 106.54	93.7
Ln[AUC]	24	4.142	0.3388	26	4.193	0.3188	89.65 - 111.37	99.9

a: Treatment B = 1 x 25 mg CCI-779 tablet (high povidone): test
b: Treatment D = 2 x 10 mg plus 1 x 5 mg CCI-779 tablet: reference
c: Values calculated using LS Means
d: The median values for T_{max} were 2 hours (treatment B) and 1 hour (treatment D).

CCI-779 prototype C for CCI-779
Pharmacokinetics of CCI-779

- Whole Blood CCI-779 -								
Pharmacokinetic Parameters	Treatment C ^a			Treatment D ^b			90% CI ^c	% Mean Ratio ^c
	N	Arithmetic Mean	SD	N	Arithmetic Mean	SD		
C _{max} (ng/mL)	25	5.727	1.668	26	7.925	3.615	. - .	.
T _{max} (hr) ^d	25	1.32	0.627	26	1.15	0.368	. - .	.
AUC _{0-t} (ng*hr/mL)	25	51.92	20.10	26	58.43	24.91	. - .	.
AUC (ng*hr/mL)	23	59.67	20.43	26	69.64	23.90	. - .	.
ln(C _{max})	25	1.703	0.3024	26	1.995	0.3765	71.41 - 94.12	82.0
ln[AUC _{0-t}]	25	3.881	0.3772	26	3.996	0.3730	85.04 - 111.87	97.5
ln[AUC]	23	4.039	0.3158	26	4.193	0.3188	85.60 - 106.99	95.7

a: Treatment C = 1 x 25 mg CCI-779 tablet (low povidone API quantity): test
b: Treatment D = 2 x 10 mg plus 1 x 5 mg CCI-779 tablet: reference
c: Values calculated using LS Means
d: The median values for T_{max} were 1 hour (treatment C) and 1 hour (treatment D).

CCI-779 prototype A for sirolimus (rapamycin)

- Whole Blood Sirolimus -								
Pharmacokinetic Parameters	Treatment A			Treatment D			90% CI * % Mean Ratio *	
	N	Arith-metic Mean	SD	N	Arith-metic Mean	SD		
C _{max} (ng/mL)	25	11.358	6.986	26	27.458	12.404	. -. .	.
T _{max} (hr) ^d	25	4.08	2.12	26	1.39	0.637	. -. .	.
AUC _{0-t} (ng*hr/mL)	25	483.0	139.6	26	595.5	189.1	. -. .	.
AUC (ng*hr/mL)	25	538.8	149.4	26	664.1	217.5	. -. .	.
ln(C _{max})	25	2.324	0.4226	26	3.218	0.4429	35.06 - 47.00	40.6
ln[AUC _{0-t}]	25	6.142	0.2773	26	6.343	0.3097	72.82 - 88.54	80.3
ln[AUC]	25	6.254	0.2674	26	6.448	0.3224	73.59 - 88.84	80.9

Treatment A = 1 x 25 mg CCI-779 Tablet (Micronized Poloxamer): test

Treatment D = 2 x 10 mg Plus 1 x 5 mg CCI-779 Tablet: reference

** = The median values for T_{max} were 3 hours (treatment A) and 1 hour (treatment D).

* = Values calculated using LS Means

CCI-779 prototype B for sirolimus (rapamycin)

- Whole Blood Sirolimus -									
Pharmacokinetic Parameters	Treatment B			Treatment D			90% CI * % Mean Ratio *		
	N	Arithmetic Mean	SD	N	Arithmetic Mean	SD			
C _{max} (ng/mL)	29	18.697	9.568	26	27.458	12.404	. - .	.	.
T _{max} (hr) ^d	29	2.86	2.10	26	1.39	0.637	. - .	.	.
AUC _{0-t} (ng*hr/mL)	29	537.4	211.9	26	595.5	189.1	. - .	.	.
AUC (ng*hr/mL)	29	599.8	228.2	26	664.1	217.5	. - .	.	.
Ln(C _{max})	29	2.830	0.4274	26	3.218	0.4429	60.24 - 79.33	69.1	
Ln[AUC _{0-t}]	29	6.221	0.3635	26	6.343	0.3097	84.38 - 101.38	92.5	
Ln[AUC]	29	6.335	0.3545	26	6.448	0.3224	85.22 - 101.70	93.1	

Treatment B = 1 x 25 mg CCI-779 Tablet (High Povidone): test
Treatment D = 2 x 10 mg Plus 1 x 5 mg CCI-779 Tablet: reference
** = The median values for T_{max} were 2 hours (treatment B) and 1 hour (treatment D).
* = Values calculated using LS Means

CCI-779 prototype C for sirolimus

- Whole Blood Sirolimus -									
Pharmacokinetic Parameters	Treatment C			Treatment D			90% CI *		% Mean Ratio *
	N	Arithmetic Mean	SD	N	Arithmetic Mean	SD			
C _{max} (ng/mL)	25	17.064	8.070	26	27.458	12.404	.	-.	.
T _{max} (hr) ^d	25	2.16	0.898	26	1.39	0.637	.	-.	.
AUC _{0-t} (ng*hr/mL)	25	491.7	171.4	26	595.5	189.1	.	-.	.
AUC (ng*hr/mL)	25	547.6	187.0	26	664.1	217.5	.	-.	.
Ln(C _{max})	25	2.749	0.4185	26	3.218	0.4429	60.20 - 80.72		69.7
Ln[AUC _{0-t}]	25	6.136	0.3748	26	6.343	0.3097	80.92 - 98.40		89.2
Ln[AUC]	25	6.246	0.3671	26	6.448	0.3224	81.56 - 98.45		89.6

Treatment C = 1 x 25 mg CCI-779 Tablet (low povidone): test
Treatment D = 2 x 10 mg Plus 1 x 5 mg CCI-779 Tablet : reference
** = The median values for T_{max} were 2 hours (treatment C) and 1 hour (treatment D).
* = Values calculated using LS Means

F. Results:

5 Of the 40 subjects who received CCI-779, 19 subjects (48%) had at least 1 treatment-emergent adverse event (AE). Fewer subjects reported AEs after the CCI-779 prototype formulations (treatments A, B, and C) compared with the CCI-779 reference formulation (treatment D): 3 of 26 subjects (12%) reported AEs following treatment A, 3 of 29 subjects (10%) reported AEs following treatment B, 5 of 29 subjects (17%) reported AEs following treatment C, and 12 of 29 subjects (41%) reported AEs following treatment D.

15 All 45 treatment-emergent AEs were mild in severity. The investigator considered 16 of the 45 AEs to be related to CCI-779 treatment. No deaths or other serious adverse events occurred during this study. Following administration of treatment D, 1 subject was discontinued from the study because the AEs of lung disorder (verbatim term “chest congestion”), pharyngitis, and rhinitis which the investigator considered to be unrelated to study treatment. Following treatment D administration in period 2, 2 subjects were withdrawn at period 3 check-in because of

laboratory abnormalities including elevated aminotransferase AEs that the investigator considered to be study-drug related. Following treatment C administration in period 1, 1 subject was withdrawn at period 2 check-in because of urinalysis abnormalities including the AE of hematuria, which the investigator
5 considered to be unrelated to study drug.

A total of 13 subjects had clinically significant laboratory abnormalities after dose administration. The most common clinically significant laboratory abnormalities included white blood cells in the urine, that occurred in a total of 5 subjects (13%), and aminotransferase elevations, occurred in a total of 4 subjects (10%). Clinically
10 significant abnormalities in all remaining laboratory parameters were isolated instances had by fewer than 10% of subjects. Most clinically significant laboratory abnormalities present after 1 of the test CCI-779 treatments also occurred following the reference CCI-779 treatment. Thus, no treatment-related trends were noted. Two (2) subjects had aminotransferase elevations considered to be AEs and 3 subjects
15 (including the 2 subjects with transaminase AEs) were dropped from the study because of laboratory abnormalities. Despite these individual laboratory abnormalities, all serum chemistry and hematology mean values remained within their respective reference ranges.

No clinically significant trends were noted in the vital sign measurements, electrocardiogram results, or physical examination findings.
20

G. Conclusions:

Average bioavailability of CCI-779 and exposure of sirolimus from the micronized poloxamer tablet (treatment A) was lower than the micronized reference formulation (treatment D). AUC and $C_{\max}$ were 11% to 20% and 60% lower,
25 respectively. With the exception of CCI-779 AUC, the upper limits of the 90% confidence intervals for the $C_{\max}$, AUC_{0-t}, and AUC ratios were all less than 100%. Median $t_{\max}$ for treatment A was 2 hours later than treatment D. The lower $C_{\max}$ and later $t_{\max}$ indicate that the rate of absorption from the micronized poloxamer formulation differed from the reference formulation.

30 There was no difference in AUC for CCI-779 and sirolimus between the micronized high povidone tablet (treatment B) and the reference formulation.

Geometric LS mean $C_{\max}$ values for the high povidone tablet were 26% to 31% lower than for the reference formulation. Median $t_{\max}$ was also 1 hour later for treatment B, which may indicate a difference in the rate of absorption between the 2 formulations.

5 There was no difference in AUC for CCI-779 from the low povidone tablet (treatment C) and the reference formulation. CCI-779 $C_{\max}$ was slightly lower (18%) for treatment C whereas median $t_{\max}$ values were equivalent between treatment C and the reference formulation. The exposure of sirolimus from treatment C was slightly lower than from the reference formulation, with differences of 10% to 11% (AUC) and 30% ($C_{\max}$) in the geometric LS means and 90% confidence intervals not
10 inclusive of 100%. Median sirolimus $t_{\max}$ was 1 hour later for treatment C.

Prototype formulations of CCI-779 (Micronized Poloxamer 188, High Povidone, and Povidone API Quantity) appeared to be as safe and well tolerated by the healthy male and female subjects in this study as the single reference formulation of CCI-779 when administered in single 25 mg doses.

15

The documents listed throughout this specification are hereby incorporated by reference. Minor variations and modifications to the methods and materials set forth in the foregoing detailed description and illustrative examples will be readily apparent to those of skill in the art and are encompassed within the scope of the invention.

CLAIMS:

1. A composition comprising an oral dosage form containing an effective amount of CCI-779 wherein, after oral administration thereof to a subject, the CCI-779 has a $C_{\max}$ of 5.4 ± 1.8 ng/mL and an AUC of about $66 \pm$ about 22 ng-hr/ml and a sirolimus $C_{\max}$ of 18.7 ± 9.6 ng/mL and an AUC of about $600 \pm$ about 228 ng-hr/ml in whole blood, for a 25 mg unit dose of CCI-779.
2. The composition according to claim 1, further characterized by having a CCI-779 $T_{\max}$ of 2.0 ± 1.8 hours.
3. A composition comprising an oral dosage form containing an effective amount of CCI-779 wherein, after oral administration thereof to a subject, the CCI-779 has a $C_{\max}$ of 5.7 ± 1.7 ng/mL and an AUC of about $60 \pm$ about 20 ng-hr/ml and a sirolimus $C_{\max}$ of 17.1 ± 8.1 ng/mL and an AUC of about $548 \pm$ about 187 ng-hr/ml in whole blood, for a 25 mg unit dose of CCI-779.
4. The composition according to claim 3, further characterized by having a CCI-779 $T_{\max}$ of 1.3 ± 0.6 hours.
5. The composition according to any of claims 1 to 4, wherein said oral dosage form is a tablet.
6. The composition according to any of claims 1 to 4, wherein said oral dosage form contains 5 to 35 mg CCI-779.
7. The composition according to claim 6, wherein said oral dosage form contains 25 mg CCI-779.
8. The composition according to claim 6, wherein said oral dosage form contains 30 mg CCI-779.

9. Use of a composition according to any of claims 1 to 8 in the preparation of a medicament useful in the treatment of systemic lupus erythematosus, pulmonary inflammation, insulin dependent diabetes mellitus, skin disorders, bowel disorders, smooth muscle cell proliferation, intimal thickening following vascular injury, adult T-cell leukemia/lymphoma, ocular inflammation, malignant carcinomas, cardiac inflammatory disease, anemia, rheumatoid arthritis, and multiple sclerosis in a subject.

10. The use according to claim 9, wherein a tablet comprising 25 mg is delivered to the subject.

11. The use according to claim 9, wherein a tablet comprising 30 mg is delivered to the subject.

12. The use according to claim 9, wherein multiple oral dosage forms are delivered to the subject.

13. The use according to claim 9, wherein each of the multiple oral dosage forms contain from 5 mg to 35 mg CCI-779.

14. A method of treating systemic lupus erythematosus, pulmonary inflammation, insulin dependent diabetes mellitus, skin disorders, bowel disorders, smooth muscle cell proliferation, intimal thickening following vascular injury, adult T-cell leukemia/lymphoma, ocular inflammation, malignant carcinomas, cardiac inflammatory disease, anemia, rheumatoid arthritis, and multiple sclerosis by administering a composition according to any of claims 1 to 8 to a subject.

15. The method according to claim 14, wherein a tablet comprising 25 mg is delivered to the subject.

16. The method according to claim 14, wherein a tablet comprising 30 mg is delivered to the subject.

17. The method according to claim 14, wherein multiple oral dosage forms are delivered to the subject.

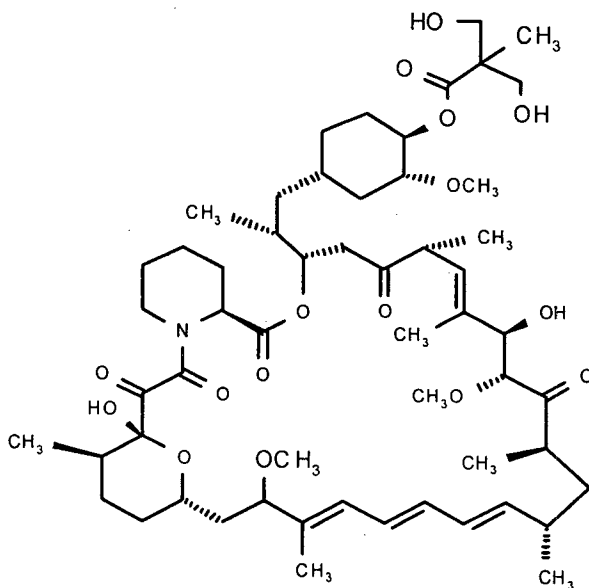
18. The method according to claim 14, wherein each of the multiple oral dosage forms contain from 5 mg to 35 mg CCI-779.

19. A pharmaceutical pack comprising a composition according to any of claims 1 to 8 and packaging for said composition.

1. 1990

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 5 42-éster de rapamicina con ácido 3-hydroxy-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico (CCI-779) es un agente anticáncer y está caracterizado por la siguiente estructura.



- El CCI-779 exhibe citostática, en oposición a las propiedades citotóxicas, y puede retardar la progresión de tumores o la recurrencia de los tumores. El mecanismo de acción del CCI-779 que resulta en el bloqueo de la fase G1 a S es novedoso para una droga anticáncer. *In vitro*, el CCI-779 ha demostrado que inhibe el crecimiento de un número de células de tumor histológicamente diversas. El cáncer del sistema nervioso central (SNC), la (célula T), cáncer de pecho, el cáncer de próstata y las líneas de melanoma estuvieron entre las más sensibles al CCI-779. El compuesto detuvo las células en la fase G1 del ciclo celular.

- El CCI-779 tiene una pobre solubilidad en agua (menos de 1µg/ml) y una alta permeabilidad (Log PC ≥ 4.1 en un sistema de 1-octanol/ y $P_{\text{eff}} = 4-5 \times 10^{-5}$ cm/seG obtenido de un estudio de perfusión intestinal de rata *in situ* usando tartrato de

metoprolol como un marcador) y está clasificado como un compuesto clase II de acuerdo con el sistema de clasificación de BCS. Un obstáculo hacia las formulaciones del CCI-779 es supone disolución acuosa y su baja biodisponibilidad oral. Adicionalmente, el CCI-779 exhibe inestabilidad acuosa y ha mostrado su potencial para sufrir oxidación.

5

Una formulación de CCI-779 fue desarrollada la cual emplea un proceso de granulación en húmedo. Ver la solicitud de patente publicada US No. US-2004-0077677-A1. Este proceso involucra la preparación de una solución de granulación hidroalcohólica de CCI-779. Adicionalmente, aunque las tabletas resultantes fueron estables y biodisponibles, la
10 preparación de la solución hidroalcohólica fue muy tediosa. Adicionalmente, el CCI-779 es inestable termodinámicamente, precipitándose al cabo de un día después de su preparación, requiriendo que sea usado inmediatamente después de su preparación.

Es por lo tanto deseable una formulación oral de CCI-779 biodisponible que puede ser
15 fabricada convenientemente.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención suministra un método conveniente y efectivo para suministrar
20 niveles terapéuticos de CCI-779 al paciente.

En un aspecto, la invención suministra una composición que comprende una cantidad efectiva de CCI-779 en donde, después de la administración oral de la misma a un sujeto, el CCI-779 tiene una concentración pico en la sangre completa concentración (C_{max}) de 5.4 ± 1.8 ng/mL y un área bajo la curva (AUC) de cerca de $66 \pm$ cerca de 22 ng-hr/ml y el sirolimus tiene una C_{max} de 18.7 ± 9.6 ng/mL y un AUC de cerca de $600 \pm$ cerca de 228 ng-hr/ml, para una unidad de dosis de 25 mg de CCI-779. En un aspecto adicional, la invención suministra una composición en donde, después de la administración oral a un sujeto, el CCI-779 tiene una T_{max} de 2.0 ± 1.8 horas. En una modalidad, la formulación oral del CCI-779 comprende CCI-779 micronizado en una formulación que contiene alta povidona.

En otro aspecto, la invención suministra una composición que comprende una cantidad efectiva CCI-779 en donde, después de la administración oral de la misma a un sujeto, el CCI-779 tiene un C_{max} de 5.7 ± 1.7 ng/mL y un AUC de cerca de $60 \pm$ cerca de 20 ng-hr/ml y el sirulimus tiene un C_{max} de 17.1 ± 8.1 ng/mL y un AUC de cerca de $548 \pm$ cerca de 187 ng-hr/ml en la sangre completa, para una dosis unitaria de 25 mg de CCI-779. En un aspecto adicional, la invención suministra una composición en donde, después de la administración oral a un sujeto, el CCI-779 tiene un T_{max} of 1.3 ± 0.6 h. En una modalidad, la formulación oral de CCI-779, comprende CCI-779 micronizado de una formulación que contiene baja povidona.

10

En otro aspecto, la invención suministra un método para tratar un sujeto con la composición de la invención, y el uso de las composiciones de la invención en la preparación de medicamentos útiles en el tratamiento de un sujeto.

15 La invención suministra adicionalmente kits y otros productos que contienen las composiciones de la invención.

Otros aspectos y ventajas de la invención serán fácilmente evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de la invención.

20

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La invención suministra composiciones de CCI-779 micronizado de la invención en una forma de dosificación oral que contiene una dosis efectiva de CCI-779 que tiene el perfil farmacocinética descrito aquí.

25

La invención suministra adicionalmente un método para lograr una biodisponibilidad del CCI-779 en un sujeto preferiblemente humano, luego de administrar oralmente una forma de dosificación oral del CCI-779, tal como un AUC y C_{max} en los rangos suministrados anteriormente logrados. La invención también suministra un método para tratar un humano mediante administrar una dosis efectiva de las composiciones de CCI-779 de la invención tal que el AUC y C_{max} en los rangos suministrados anteriormente son logrados.

30

Ventajosamente, las composiciones de la invención pueden ser fabricadas fácilmente usando CCI-779 micronizado. El CCI-779 es micronizado bajo nitrógeno y técnicas de micronización convencionales, por ejemplo con un molino Trost o de chorro, aplicado al CCI-779 no micronizado. La preparación del CCI-779 no micronizado se describe en la Patente US No. 5,362,718, que se incorpora aquí como referencia. Una preparación regio-selectiva de CCI-779 no micronizado se describe en la Patente US No. 6,277,983, la cual se incorpora aquí como referencia. Sin embargo, la invención no está limitada al método mediante el cual CCI-779 no micronizado es producido. Alternativamente, el CCI-779 puede ser comprado comercialmente (*por ejemplo.*, Wyeth). El CCI-779 micronizado típicamente tiene un tamaño de partícula de alrededor de 0.2 a cerca de 30 micrones, alrededor de 0.5 a 25 micrones, o alrededor de 0.5 a 20 micrones, como se describió anteriormente.

En una modalidad, las composiciones de la invención contienen CCI-779 micronizado con un tamaño de partícula en el rango en el cual 10% son menos o igual a cerca de 3 micrones (μ), 50% tienen cerca de 10 μ , y 90% tienen menos o igual a cerca de 20 μ como se determinó por el método Malvern. En una modalidad, el CCI-779 micronizado tiene un tamaño de partícula que varía en el rango de 10% menor que o igual a 2 μ , 50% están cerca de 5 μ , y 90% son menores o iguales a cerca de 16 μ como se determinó por el método Malvern.

De manera adecuada, el CCI-779 micronizado está presente en la composición de la invención en una cantidad desde 0,1% p/p a 50% p/p, con base en el peso de una composición no recubierta de la invención. Esta cantidad puede ser variada, dependiendo de la cantidad de CCI-779 micronizado que debe ser suministrado a un paciente. Por ejemplo, una cantidad efectiva de CCI-779 micronizado está generalmente en el rango, por ejemplo, de cerca de 0,1 a cerca de 50 mg, cerca de 10 mg a cerca de 30 mg, o cerca de 0,5 a cerca de 2 mg de CCI-779 micronizado. El régimen terapéutico deseado puede ser tomado en consideración cuando se formula una composición de la invención. Por ejemplo, el CCI-779 micronizado puede estar en el rango de 0,1% p/p a 10% para una composición no recubierta de la invención. En otro ejemplo, el CCI-779 micronizado puede estar en el rango de 5% p/p a 25% p/p con base en el peso de una

dosis unitaria no recubierta. Todavía en otro ejemplo, el CCI-779 micronizado puede estar en el rango de 6% p/p a 8% p/p, 15% p/p a 40% p/p, o 20% p/p a 30% p/p con base en el peso de una dosis unitaria no recubierta.

- 5 En adición a contener CCI-779 micronizado, la composición de la presente invención puede con tener aditivos farmacéuticamente aceptables y/o excipientes. Típicamente, estos aditivos son inertes biológicamente y útiles para la fabricación de una unidad de dosificación. Las composiciones de la invención pueden contener uno o más rellenos/aglomerados, desintegrantes, un mejorador de disolución (incluyendo, por
- 10 ejemplo, un tensoactivo), deslizantes, y lubricantes. En ciertas modalidades, la composición puede contener adicionalmente uno o más antioxidantes, agentes quelantes, o modificadores del pH. Opcionalmente, los antioxidantes, los agentes quelantes, y/o los modificadores de pH pueden ser micronizados. Los aditivos y excipientes micronizados son preparados utilizando técnicas convencionales, como se
- 15 describió.

- Ejemplos de aglomerantes, rellenos y desintegrantes farmacéuticamente aceptables incluyen sacarosa, lactosa, estearato de magnesio, goma de acacia, colesterol, tragacanto, ácido esteárico, gelatina, caseína, lecitina (fosfatidas), carboximetilcelulosa
- 20 calcio, carboximetilcelulosa sodio, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, aftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa no cristalina, alcohol de cetosteárido, alcohol de cetilo, ésteres de cera de cetilo, dextratos, dextrina, lactosa, dextrosa, monoleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, palmistearato de glicerilo, polioxietilenoalquiléteres, polietilenglicoles, derivados de polioxietileno y aceite de
- 25 castor, estearatos de polioxietileno, y alcohol de polivinilo, y similares.

- En una modalidad, el desintegrante es sodio de croscarmelosa. Adecuadamente, una composición de la invención contiene un total de cerca de 3% p/p a 8% p/p de desintegrante, por ejemplo, cerca de 4% a cerca de 6% p/p.

- 30 Los aglomerantes y rellenos pueden ser seleccionados del grupo que consiste de polivinilpíridona (povidona), lactosa (incluyendo lactosa anhidra), y celulosa microcristalina, y mezclas de ellos. Adecuadamente, una composición de la invención

contiene un total de alrededor del 75% p/p a 88% p/p de aglomerante/relleno, o cerca de 80% p/p a 82% p/p aglomerante/relleno, con base en el peso de una composición no recubierta. Por ejemplo, una composición de la invención puede contener, en adición al CCI-779 micronizado y otros componentes, cerca de una cantidad baja de povidona, por ejemplo cerca de 5 a 7% p/p, y más deseablemente, cerca del 6% p/p, con el resto del relleno en la composición no recubierta suministrada por otros componentes. Otro ejemplo, una composición de la invención puede contener una cantidad alta de povidona, por ejemplo, cerca de 25 a 35% p/p, y más deseablemente, cerca de 30 a 32% p/p de povidona, con el resto del relleno en la composición no recubierta suministrada por otros componentes. En otro ejemplo, una composición de la invención contiene una combinación de lactosa, preferiblemente lactosa anhidra, y celulosa cristalina, opcionalmente con povidona u otro relleno/aglomerante. En tal composición (con base en peso no recubierto), la lactosa anhidra está generalmente presente en una cantidad de alrededor de 30% p/p a cerca de 60% p/p, y más deseablemente, cerca de 30 a 32% p/p, alrededor de 50% p/p, o alrededor de 55% p/p de lactosa anhidra. Adecuadamente, en tal composición no recubierta, la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de alrededor de 15% p/p a cerca de 30% p/p de la composición no recubierta, y más deseablemente, cerca de 16% p/p, cerca de 23% p/p, cerca de 25% p/p, cerca de 28% p/p de la composición no recubierta. Los mejoradotes de disolución pueden estar incluidos en la composición de CCI-779 micronizada (con base en el peso no recubierto) de la invención. Preferiblemente, uno o más mejoradotes de disolución pueden estar presentes opcionalmente en la composición en una cantidad de alrededor de 0,05% p/p a cerca de 10% p/p, y preferiblemente, cerca de 5% p/p cerca de 8% p/p, cerca de 5,5% a, cerca de 6% p/p, o 6,5% p/p, con base en el peso de una composición no recubierta. Ejemplos de mejoradotes de disolución incluyen tensoactivos, agentes quelantes (por ejemplo, EDTA), desintegrantes, o combinaciones de ellos.

En una modalidad, el tensoactivo está cerca de 0,25% p/p a cerca de 10% p/p de la composición no recubierta, y preferiblemente, cerca de 5% p/p a cerca de 6,5% p/p. En una modalidad, el tensoactivo es seleccionado de lauril sulfato de sodio (también conocido como dodecil sulfato de sodio). Otros tensoactivos adecuados son bien conocidos por aquellos versados en la técnica y pueden ser seleccionados incluyendo, sin limitación, por polisorbato, incluyendo, por ejemplo, polisorbato 80, poloxámero 188

TM tensoactivo, laurel sulfato de sodio (dodecil sulfato de sodio), sales de ácido de bilis (taurocolato, glicolato, colato, deoxicolato, etc) el cual puede ser combinado con lecitina. Alternativamente, aceites vegetales etoxilados, tales como Cremophor EL, succinato de propilenglicol vitamina E tocoferol (vitamina E TGPS), copolímeros de bloque de polioxietileno-polioxipropileno, y poloxámeros.

Los antioxidantes aceptables incluyen, pero no se limitan a, ácido cítrico, d,l- α tocoferol, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), monotioglicerol, ácido ascórbico, galato de propilo, y mezclas de ellos. Se espera que la cantidad total de antioxidantes en la formulación de esta invención está en concentraciones que varían desde 0.001% a 3% p/p, y preferiblemente, cerca de 0.01% p/p a cerca de 1% p/p, y más preferiblemente, cerca de 0.02% p/p a 0.1% p/p, con base en el peso de una composición no recubierta. En una modalidad, el antioxidante es una combinación de BHA y BHT, que puede ser en forma no micronizada o preferiblemente, en forma micronizada.

Los agentes quelantes y otros materiales capaces de ligar iones de metal, tal como el ácido etilendiaminatetracético (EDTA) y sus sales e hidratos (por ejemplo, el EDTA de calcio disodio hidroso) son útiles en las composiciones de la invención. Típicamente, en donde esté presente, un agente quelante está presente en una cantidad menor a 1% p/p, por ejemplo, cerca de 0.001% p/p cerca de 0.01% p/p, con base en el peso de una composición no recubierta. En una modalidad, el agente quelante está presente en forma micronizada.

Agentes modificadores del pH aceptables incluyen, pero no se limitan a ácido cítrico y sales de ellas (por ejemplo, citrato de sodio), HCl diluido, y otros ácidos suaves o bases suaves capaces de amortiguar una solución que contiene CCI-7799 a un pH entre 4 a 6. En donde esté presente en una composición de la invención, tales modificadores de pH están presentes en una cantidad de hasta cerca de 1% p/p, por ejemplo, cerca de 0.001% p/p cerca de 0.1% p/p, con base en el peso de una composición no recubierta. Opcionalmente, el modificador de pH, puede estar presente en forma micronizada.

Otros componentes adecuados incluyen lubricantes y/o deslizantes. En una modalidad, el lubricante y los deslizantes pueden estar cada uno en la composición de la invención en una cantidad de 0.001% p/p a cerca de 1% en peso, a cerca de 0.1% en peso a cerca de 2% en peso, o cerca de 0.2 a cerca de 0.5%, de una composición no recubierta. En algunas modalidades, el lubricante y los deslizantes están presentes en la composición en menos de 1% en peso en una composición no recubierta. Un ejemplo de un lubricante adecuado es el estearato de magnesio y un ejemplo de un deslizante adecuado es el dióxido de silicona.

10 Otros componentes inertes de la formulación pueden ser fácilmente evidentes para una persona versada en la técnica.

Las composiciones de la invención están formadas en una unidad de dosificación adecuada para un suministro oral a un paciente. Las unidades de dosificación adecuadas incluyen unidades de dosificación oral, tales como tabletas compresibles directamente, una cápsula, polvo o una suspensión. Estas unidades de dosificación son fácilmente preparadas usando los datos descritos aquí y aquellos conocidos para los versados en la técnica.

20 En una modalidad, una composición de la invención es preparada mediante un mezclado en seco de CCI-779 micronizado con los otros aditivos en un mezclador adecuado. La mezcla en polvo es entonces comprimida directamente en tabletas de dosis unitaria.

Sin limitación en cuanto al método de preparación de una composición de la invención, un ejemplo de una formulación de CCI-779 de micronizado adecuado incluye una baja cantidad de povidona. Los siguientes porcentajes en peso se basan en una composición no recubierta de la invención.

30	CCI-779, Micronizado	6% p/p,
	lauril Sulfato de sodio	6% p/p,
	Povidona	6% p/p,
	Anhidra Lactosa	50 % p/p,

Celulosa microcristalina	25% p/p,
Croscarmelosa de Sodio	6% p/p,
deslizante	0.25% p/p, y
Estearato de Magnesio	0.25% p/p.

5

Todavía un ejemplo adicional de una composición adecuada micronizada CCI-779 contiene una alta cantidad de povidona, con porcentajes en peso con base en una composición no recubierta de la invención:

10	CCI-779, Micronized	6% p/p,
	Lauril sulfato de Sodio	6% p/p,
	Povidona	6% p/p,
	Anhidra Lactosa	50 % p/p,
	Celulosa microcristalina	25% p/p,
15	Croscarmelosa de Sodio	6% p/p,
	Deslizante	0.25 p/p, y
	Estearato de Magnesio	0.25% p/p,

20 Todavía un ejemplo adicional de una unidad de dosificación de CCI-779 micronizada adecuada, con porcentajes en peso con base en una composición no recubierta total, es:

CCI-779 Micronizado	6 % p/p;
Lauril sulfato de Sodio	6% p/p;
Povidona	31% p/p;
Anhídrido lactosa	34% p/p;
Celulosa microcristalina	16% p/p;
Croscarmelosa de Sodio	6% p/p ;
Deslizante	0.25% p/p; y
Estearato de Magnesio	0.5% p/p.

Todavía un ejemplo adicional de una unidad de dosificación adecuada de CCI-779 micronizada, con porcentajes en peso con base en una composición no recubierta es:

- 5 Todavía otro ejemplo de una unidad de dosificación adecuada, con porcentajes en peso con base en una composición no recubierta total, es:

CCI-779 (Micronizado)	6% p/p,
Hidroxianisol butilado (Micronizado)	0.022% p/p
Hidroxitolueno butilado (Micronizado)	0.05% p/p,
EDTA disodio de calcio, Hidroso (Micronizado)	0.011% p/p,
Acido Cítrico Anhidro (Micronizado)	1 % p/p,
Lauril sulfato de Sodio	6% p/p,
Povidona K-25	6.5% p/p,
Celulosa microcristalina	23% p/p,
Lactosa anhidra	50% p/p,
Croscarmelosa de Sodio	6 % p/p,
Dióxido de Silicona Coloidal	0.25% p/p, y
Estearato de Magnesio	0.50% p/p.

- Opcionalmente, las tabletas son recubiertas de película. Recubiertas de película adecuadas son conocidos para aquellos versados en la técnica. Por ejemplo, el
- 10 recubrimiento de película puede ser seleccionado entre polímeros adecuados tales como hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, alcohol de polivinilo y composiciones de ello. Tales recubrimientos pueden también contener plastificantes y componentes deseables. En una modalidad, los recubrimientos son inertes. Otros recubrimientos de película adecuados pueden ser seleccionados fácilmente por una persona versada en la técnica.
- 15 En donde sea aplicable, el porcentaje en peso del recubrimiento de película está generalmente en el rango de 1% p/p a 6 % p/p, cerca de 2% p/p, cerca de 3% p/p, cerca de 4% p/p o cerca de 5% p/p, y más deseablemente, cerca de 2% p/p con base en el total de la composición recubierta.

La invención suministra adicionalmente un método para suministrar CCI-779 a un paciente, dicho método comprende la etapa de administrar una unidad de dosis de CCI-779 micronizada de acuerdo con la invención.

- 5 Se ha contemplado que cuando las formulaciones de esta invención son usadas como un inmunosupresivo o agente antiinflamatorio, estos pueden ser administradas en conjunto con uno o más de otros agentes inmunoregulatorios. Tales otros agentes antirechazo quimioterapéutico incluyen, pero no se limitan a azatioprina, corticosteroids, tal como la prednisona y metilprednisolona, ciclofosfamida, ciclosporina A, FK-506, OKT-3, y ATG.
- 10 Mediante combinar uno o más de estas formulaciones de la presente invención con tales otras drogas o agentes para inducir inmunosupresión o tratar condiciones inflamatorias, cantidades menores de cada uno de los agentes pueden ser requeridas para lograr el efecto deseado. Ver, por ejemplo, *Transplantation Proc.* 23: 507 (1991).
- 15 Los requerimientos de dosificación pueden variar la severidad de los síntomas presentados y el sujeto particular a ser tratado. Las dosificaciones orales diarias de CCI-779 micronizado pueden estar alrededor de 0.05 a cerca de 200mg, 0.05 a cerca de 30 mg, cerca de 5 mg a cerca de 100 mg, cerca de 10 mg a cerca de 100 mg, cerca de 1 mg a cerca de 5 mg, cerca de 1 mg a cerca de 10 mg, cerca de 1 mg a cerca de 25 mg,
- 20 cerca de 1 mg a cerca de 35 mg, cerca de 1 mg a cerca de 50 mg, cerca de 20 mg a cerca de 50 mg, cerca de 5 mg a cerca de 35 mg, cerca de 25 mg a cerca de 35 mg, cerca de 25 mg a cerca de 30 mg, cerca de 5 mg, cerca de 10 mg, cerca de 15 mg, cerca de 20 mg, cerca de 25 mg, cerca de 30 mg, o cerca de 35 mg. En un ejemplo, cuando un CCI-779 micronizado es usado en terapia de combinación a dosis diarias en el rango de
- 25 0.5 a 10 mg. En otro ejemplo, el CCI-779 es usado en monoterapia a dosis diarias en un rango de 1 mg a 30 mg. En otras modalidades, las dosis diarias son de 2 a 5 mg cuando el CCI-779 es usado en terapia de combinación, y 5 a 15 mg cuando el CCI-779 micronizado es usado como monoterapia.
- 30 El tratamiento puede ser iniciado con pequeñas dosis menores que la dosis optima del compuesto. De ahí en adelante la dosificación es incrementada hasta cuando el efecto óptimo bajo las circunstancias se alcance. Las dosis precisas serán determinadas mediante el medico que las administra con base en la experiencia con el sujeto individual

tratado. En general, las formulaciones de esta invención son suministradas de manera más deseable a una concentración que generalmente proporcione los resultados efectivos sin causar ningún daño o efectos colaterales dañinos inaceptables.

- 5 Así, la presente invención suministra un método para tratar lupus sistémico eritematoso, la inflamación pulmonar, la diabetes melitus dependiente de insulina, desordenes de la piel, desórdenes del intestino, proliferación celular de músculos suaves, engrosamiento íntimo seguido de daño muscular, leucemia/linfoma de células T adultas, inflamación ocular, carcinomas malignos, enfermedad inflamatoria cardiaca, anemia, artritis
- 10 reumatoide, y/o esclerosis múltiple mediante administrar una composición de la invención a un sujeto. La invención suministra adicionalmente para el uso de la composición al preparar un medicamento o producto para uso en estas terapias y regímenes de tratamiento.
- 15 En otra modalidad, la presente invención suministra productos que contienen las composiciones de la invención.

- Adecuadamente, las composiciones de la invención son formuladas de modo que un paciente recibe una cantidad adecuada del componente activo, por ejemplo, cerca de
- 20 0.05 a cerca de 200 mg, cerca de 0.05 a cerca de 30 mg, cerca de 5 mg a cerca de 100 mg, cerca de 10 mg a cerca de 100 mg, cerca de 1 mg a cerca de 5 mg, cerca de 1 mg cerca de 10 mg, cerca de 1 mg a cerca de 25 mg, cerca de 1 mg a cerca de 35 mg, cerca de 1 mg a cerca de 50 mg, cerca de 20 mg a cerca de 50 mg, cerca de 5 mg a cerca de 35 mg, cerca de 25 mg a cerca de 35 mg, a cerca de 25 mg a cerca de 30 mg, cerca de 5
- 25 mg, cerca de 10 mg, cerca de 15 mg, cerca de 20 mg, cerca de 25 mg, cerca de 30 mg, o cerca de 35 mg.

- Preferiblemente, las formulaciones son tales que una dosis adecuada es suministrada en una unidad de dosificación única. Estas dosis pueden ser administradas diariamente
- 30 durante un periodo adecuado de tiempo, por ejemplo, 4 a 8 semanas, pero también pueden ser suministradas durante un periodo de tiempo más corto, por ejemplo, 3 días a 3 semanas, una semana a 3 meses, o periodos más largos, por ejemplo, más de 6

meses, o más largos. Esas composiciones pueden ser suministradas solas o en combinación con un antiácido u otra composición adecuada.

5 Adecuadamente, las composiciones de la invención pueden ser llenadas en cápsulas o comprimidas. En una modalidad, las composiciones de la invención son empacadas para el uso del paciente o la persona que lo cuida, por ejemplo, en un empaque o paquete o kit farmacéutico. Por ejemplo, las composiciones pueden ser empacadas en una hoja de aluminio u otro empaque adecuado.

10 Los siguientes ejemplos son ilustrativos de las modalidades específicas de la invención y no son una limitación sobre la presente invención. Los siguientes suministran ejemplos representativas de las formulaciones de esta invención. Estos ejemplos son ilustrativos solamente, y no limitan la invención.

15 **EJEMPLO 1 : F ormulaciones de tabletas compresibles d irectamente preparadas mediante emplear CCI-779 micronizado y poloxámero como tensoactivo**

Las formulaciones de tableta para este ejemplo se han fabricado de acuerdo al siguiente protocolo.

20

Pasar el poloxámero 18, celulosa microcristalina (Avicel PH-112) y una porción de lactosa anhidra a través de un tamiz y mezclar. Moler la mezcla que contiene el poloxámero con la ayuda de un Molino Fitz y transferirla a un mezclador de tamaño adecuado.

25

Premezclar una porción de lactosa anhidra con hidroxianisol butilado micronizado, hidroxitolueno butilado, EDTA disodio de calico, hidroso, y ácido cítrico anhidro. Entonces agregar el CCI-779 a esta premezcla, mezclar y agregar al mezclador V.

30

Tomar una porción de la lactosa anhidra, croscarmelosa de sodio, y dióxido de sílice coloidal (Aerosil 200) y pasarlas a través de un tamiz, mezclar y transferirlos al mezclador V. Pasar el resto de la lactosa anhidra a través de un tamiz y transferirla al mezclador V. Cerrar las tapas y mezclar el material sin activación de la barra intensificadora. Pasar el

estearato de magnesio a través de un tamiz, pre mezclar con una porción de peso equivalente de mezcla en polvo y transferir la premezcla lubricante al mezclador V y mezclar sin la activación de la barra intensificadora. Comprimir la mezcla final usando una prensa para tabletas equipada con la herramienta adecuada.

5

Composición cuantitativa de las tabletas de CCI-779, 25 mg que contienen Poloxámero

Ingredientes	Porcentaje P/P	Mg / tableta	Función
CCI-779, Micronizado	6.250	25.00	Activo
Hidroxianisol Butilado, NF	0.022	0.088	Antioxidante
Hidroxitolueno butilado, NF	0.050	0.20	Antioxidante
EDTA, disodio de calcio hidroso, USP	0.011	0.044	Agente quelante
Ácido cítrico, Anhidro USP	0.080	0.32	Modificador pH
Poloxámero 188, NF	6.250	25.00	Tensoactivo
lactosa Anhidra NF	55.060	220.24	Relleno
Celulosa microcristalino, NF (Avicel PH 112)	27.527	108.58	Relleno/aglomerante
Croscarmelosa de Sodio, NF	4.000	16.00	Desintegrante
Aerosil 200, NF	0.250	1.00	deslizante
Estearato de magnesio, NF	0.500	2.00	Lubricante
Total	100	400	

10 EJEMPLO 2: Formulaciones de Tableta Compresible Directamente Preparada Mediante Emplear CCI-779 Micronizado, Lauril Sulfato de Sodio y Povidona

Las formulaciones de tableta para este ejemplo son fabricadas usando el siguiente protocolo.

La celulosa microcristalina (Avicel PH-112) y povidona K-25 son pasadas a través de un tamiz y transferidas a un mezclador de tamaño adecuado. El CCI-779 micronizado es premezclado con una porción de lactosa anhidra separadamente, luego se pasa a través de un tamiz y se agrega al mezclador V. El lauril Sulfato de Sodio, la croscarmelosa de sodio, el dióxido de silicona y una porción de lactosa anhidra son pasadas a través de un tamiz y transferidas al mezclador V. El resto de la lactosa anhidra es pasada a través de un tamiz y transferida al mezclador V y las tapas son cerradas. El material es mezclado sin la activación de la barra intensificadora. El estearato de magnesio es pasado a través de un tamiz, premezclado con un peso equivalente a la porción de polvo, mezclado del mezclador V, transferida a la premezcla del lubricante al mezclador V y mezclado sin la activación del intensificador de barra. La mezcla final es comprimida usando la prensa para tabletas con la herramienta adecuada.

Composición Cuantitativa de Tabletass CCI-779, 25 mg que contiene un bajo nivel de Povidona

Ingredientes	Porcentaje P/P	Mg / tableta	Función
CCI-779, Micronizado	6.250	25.00	Activo
Lauril Sulfato de sodio, NF	5.625	22.50	Tensoactivo
Povidona, USP K25	6.250	25.00	relleno/aglomerante
Lactosa Anhidra, NF	50.583	202.33	relleno
Celulosa microcristalina, NF(Avicel PH 112)	24.543	98.172	relleno/aglomerante
Croscarmelosa de Sodio, NF	6.000	24.00	Desintegrante
Aerosil 200, NF	0.250	1.00	deslizante
Estearato de magnesio, NF	0.500	2.00	Lubricante

Total	100	400	
-------	-----	-----	--

Composición cuantitativa de tabletas de CCI-779, 25 mg que contienen alto nivel de povidona

Ingredientes:	Porcentaje P/P	Mg / tableta	Función
CCI-779, Micronizado	6.250	25.00	Activo
Lauril sulfato de sodio, NF	5.625	22.50	tensoactivo
Povidona, USP K-25	31.250	125.00	Relleno/aglomerante
Lactosa Anhidra, NF	33.750	135.00	Relleno
Celulosa microcristalina, NF	16.375	65.50	Relleno/aglomerante
(Avicel PH 112)Croscarmelosa de Sodio NF	6.000	24.00	Desintegrante
Dióxido de silicona(Aerosol 200), NF	0.250	1.00	Deslizante
Estearato de Magnesio, NF	0.500	2.00	Lubricante
TOTAL	100	400	

5

EJEMPLO 3- Estudio de Biodisponibilidad

A. Número de Pacientes:

10 Un total de 38 sujetos, 38 hombres y 2 mujeres, fueron enlistados en el estudio, y 35 sujetos, 33 hombres y 2 mujeres, completaron el estudio (40 planeados, 40 enlistados, 35 que completaron, 40 analizados por seguridad, 35 analizados en cuanto a farmacocinéticas.

B. Duración del Tratamiento:

Cada sujeto que completó participó en los procedimientos del estudio durante aproximadamente 43.5 días. La evaluación de clasificación preestudio tomó lugar entre los días 2 a 14 antes del día 1 de estudio del periodo 1.

5

C. Droga en Estudio, Dosis y Modo de Administración

En el día 1 de cada uno de los 3 periodos de estudio, los sujetos recibieron una dosis oral única de 1 a 4 tratamientos (tratamiento A, B, C, o preferencias)

10

El tratamiento A era una tableta de CCI-779 de 25 mg, que contenía poloxámero micronizado 188, fabricado esencialmente como se describió en el ejemplo 1. Por las razones ilustradas más adelante (incluyendo baja biodisponibilidad), este tratamiento es el menos deseable que los prototipos B y C descritos aquí.

15

El tratamiento de ensayo B era una tableta de 25 mg de CCI-779 (con alta povidona micronizada), fabricada esencialmente como se describió en el ejemplo 2.

El tratamiento de ensayo C era una tableta de 25 mg de CCI-779 (povidona micronizada API [Activa farmacéutica]cantidad), fabricada esencialmente como se describió en el ejemplo 2.

20

El tratamiento de referencia D fue de 25 mg de CCI-779 que consiste de tabletas 10 mg de CCI-779, fabricadas por Wyeth Pharmaceuticals, Inc.; y tabletas de 5 mg CCI-779 5 , fabricadas por Wyeth Pharmaceuticals, Inc.

25

D. Dosis y Modo de Administración:

En el día uno de cada uno de los tres periodos de estudio, los sujetos recibieron una dosis oral única de uno de los cuatro tratamientos (A, B, C, o referencia).

30

E. Farmacocinética/Farmacodinámica y Métodos estadísticos

Los siguientes parámetros farmacocinéticos para el CCI-779 y sirolimus, que es el metabolito principal del CCI-779 en la sangre completa, fueron calculados a partir de

datos de concentración-tiempo de sangre completa usando métodos no compartimentales: AUC_{0-t} , AUC, AUCR [AUC_{0-t}/AUC], K_{el} , $t_{1/2}$, C_{max} , and t_{max} . CL/F y V_z/F fueron calculados para el CCI-779. En adición, el AUC_{ratio} [la proporción de sirolimus AUC:CCI-779 AUC] y AUC_{sum} [la suma de sirolimus AUC y el CCI-779 AUC] fueron calculadas.

Un modelo lineal paramétrico general (teoría normal) fue aplicado a la transformada del logaritmo AUC, AUC_{0-t} , y los valores de C_{max} para cada analito. El 90% de intervalo de confianza (CI) para la proporción del ensayo y las medias de mínimos cuadrados geométricas de referencia (LS) (A vs D, B vs D, y C vs D) fueron determinados para cada parámetro.

Sí el 90% de los intervalos de confianza (CI) para las proporciones del ensayo y la media geométrica LS de referencia para todos los tres parámetros incluyó 100% , entonces se concluyó que no hubo una diferencia significativa en la biodisponibilidad entre el ensayo y las formulaciones de referencia. Una biodisponibilidad mayor para la formulación de ensayo se concluyó sí los límites inferiores del 90% de CI eran más grandes que 100%, y una biodisponibilidad menor fue concluida sí los límites superiores del 90% de CI eran menores que el 100%.

Prototipo A CCI-779
Farmacocinética con base en CCI-779

Sangre completa CCI-779								
Tratamiento A				Tratamiento D				%proporción media
Parámetros farmacocinético	N	Media aritmética	SD	N	Media aritmética	SD	90% CI ^c	
C _{max} (ng/mL)	25	2.912	0.820	26	7.925	3.615	. - .	.
T _{max} (hr) ^d	25	4.12	4.61	26	1.15	0.368	. - .	.
AUC _{0-t} (ng*hr/mL)	25	46.12	20.27	26	58.43	24.91	. - .	.
AUC (ng*hr/mL)	20	60.1	17.77	26	69.64	23.90	. - .	.
ln(C _{max})	25	1.030	0.2888	26	1.995	0.3765	34.88 - 45.97	40.0
ln[AUC _{0-t}]	25	3.752	0.4001	26	3.996	0.3730	69.73 - 91.72	80.0
ln[AUC]	20	4.054	0.3006	26	4.193	0.3188	79.34 - 100.6	89.3

- 5
- a. Tratamiento A= 1 x 25 mg de tableta CCI-779 (poloxámero micronizado): ensayo

b. Tratamiento D= 2 x 10 mg más 1 x 5 mg de tableta CCI-779: referencia

c. Valores calculados usando las medias de mínimos cuadrados

d. Valores medianos para T_{max} fueron de 3 horas (tratamiento A) y 1 hora (tratamiento D)

Prototipo B de CCI-779								
Farmacocinéticos en base a CCI-779								
Sangre completa CCI-779								
		Tratamiento A			Tratamiento D			%proporción media
Parámetros farmacocinético	N	Media aritmética	SD	N	Media aritmética	SD	90% CI ^c	
C _{max} (ng/mL)	29	5.419	1.811	26	7.925	3.615	. - .	.
T _{max} (hr) ^d	29	2.00	1.77	26	1.15	0.368	. - .	.
AUC _{0-t} (ng*hr/mL)	29	50.67	21.79	26	58.43	24.91	. - .	.
AUC (ng*hr/mL)	24	66.36	21.91	26	69.64	23.90	. - .	.
Ln(C _{max})	29	1.641	0.3130	26	1.995	0.3765	65.22 - 84.52	74.2
Ln[AUC _{0-t}]	29	3.838	0.4301	26	3.996	0.3730	82.36 - 106.54	93.7
Ln[AUC]	24	4.142	0.3388	26	4.193	0.3188	89.65 - 111.37	99.9

- a. Tratamiento B= 1 x 25 mg de tableta CCI-779 (alta povidona): ensayo
- b. Tratamiento D= 2 x 10 mg más 1 x 5 mg de tableta CCI-779: referencia
- 5 c. Valores calculados usando las medias de mínimos cuadrados
- d. Valores medianos para T_{max} fueron de 2 horas (tratamiento B) y 1 hora (tratamiento D)

Prototipo C de CI-779 para CCI-779
Farmacocinéticos de CCI-779

Sangre completa CCI-779								
	Tratamiento A		Tratamiento D					
Parámetros	Media		Media					%proporción
farmacocinéticos	N	aritmética	SD	N	aritmética	SD	90% CI ^c	media
C _{max} (ng/mL)	255.727	1.668	26	7.925	3.615	. - .		.
T _{max} (hr) ^d	251.32	0.627	26	1.15	0.368	. - .		.
AUC _{0-t} (ng*hr/mL)	2551.92	20.10	26	58.43	24.91	. - .		.
AUC (ng*hr/mL)	2359.67	20.43	26	69.64	23.90	. - .		.
ln(C _{max})	251.703	0.3024	26	1.995	0.3765	71.41 - 94.12		- 82.0
ln[AUC _{0-t}]	253.881	0.3772	26	3.996	0.3730	85.04 - 111.87		97.5
ln[AUC]	234.039	0.3158	26	4.193	0.3188	85.60 - 106.99		95.7

- a. Tratamiento C= 1 x 25 mg de tableta CI-779 (baja cantidad de povidona API): ensayo
- b. Tratamiento D= 2 x 10 mg más 1 x 5 mg de tableta CCI-779: referencia
- 5 c. Valores calculados usando las medias de mínimos cuadrados
- d. Valores medianos para T_{max} fueron de 1 hora (tratamiento C) y 1 hora (tratamiento D)

8000

Prototipo A de CCI-779 para sirolimus (rapamicina)

Sangre completa CCI-779								
Tratamiento A			Tratamiento D					
Parámetros farmacocinéticos	N	Media aritmética	SD	N	Media aritmética	SD	90% CI ^c	%proporción media
C _{max} (ng/mL)	25	11.358	6.986	26	27.458	12.404	. - .	.
T _{max} (hr) ^d	25	4.08	2.12	26	1.39	0.637	. - .	.
AUC _{0-t} (ng*hr/mL)	25	483.0	139.6	26	595.5	189.1	. - .	.
AUC (ng*hr/mL)	25	538.8	149.4	26	664.1	217.5	. - .	.
ln(C _{max})	25	2.324	0.4226	26	3.218	0.4429	35.06 - 47.00	40.6
ln[AUC _{0-t}]	25	6.142	0.2773	26	6.343	0.3097	72.82 - 88.54	80.3
ln[AUC]	25	6.254	0.2674	26	6.448	0.3224	73.59 - 88.84	80.9

Tratamiento A= 1 x 25 mg de tableta CCI-779 (poloxámero micronizado): ensayo

Tratamiento D= 2 x 10 mg más 1 x 5 mg de tableta CCI-779: referencia

Valores medianos para T_{max} fueron de 3 horas (tratamiento A) y 1 hora (tratamiento D)

5 Valores calculados usando las medias de mínimos cuadrados

Prototipo B de CCI-779 para sirolimus (rapamicina)

Sangre completa CCI-779								
Tratamiento A				Tratamiento D				
Parámetros	Media			Media			%proporción	
farmacocinéticos N	aritmética	SD	N	aritmética	SD	90% CI	media	
C _{max} (ng/mL)	29	18.697	9.568	26	27.458	12.404	. - .	.
T _{max} (hr) ^d	29	2.86	2.10	26	1.39	0.637	. - .	.
AUC _{0-t}	29	537.4	211.9	26	595.5	189.1	. - .	.
(ng*hr/mL)								
AUC	29	599.8	228.2	26	664.1	217.5	. - .	.
(ng*hr/mL)								
Ln(C _{max})	29	2.830	0.4274	26	3.218	0.4429	60.24	- 69.1
							79.33	
Ln[AUC _{0-t}]	29	6.221	0.3635	26	6.343	0.3097	84.38	- 92.5
							101.38	
Ln[AUC]	29	6.335	0.3545	26	6.448	0.3224	85.22	- 93.1
							101.70	

Tratamiento B= 1 x 25 mg de tableta CCI-779 (alta povidona API): ensayo

Tratamiento D= 2 x 10 mg más 1 x 5 mg de tableta CCI-779: referencia

Valores medianos para T_{max} fueron de 2 horas (tratamiento B) y 1 hora (tratamiento D)

Valores calculados usando las medias de mínimos cuadrados

Prototipo C de CCI-779 para sirolimus

Sangre completa CCI-779						
	Tratamiento A		Tratamiento D			
Parámetros	Media		Media		%Proporción	
farmacocinéticos	N aritmética	SD	N aritmética	SD	90% CI*	media *
C _{max} (ng/mL)	2517.064	8.070	2627.458	12.404	. - .	.
T _{max} (hr) ^d	252.16	0.898	261.39	0.637	. - .	.
AUC _{0-t} (ng*hr/mL)	25491.7	171.4	26595.5	189.1	. - .	.
AUC (ng*hr/mL)	25547.6	187.0	26664.1	217.5	. - .	.
Ln(C _{max})	252.749	0.4185	263.218	0.4429	60.20 80.72	- 69.7
Ln[AUC _{0-t}]	256.136	0.3748	266.343	0.3097	80.92 98.40	- 89.2
Ln[AUC]	256.246	0.3671	266.448	0.3224	81.56 98.45	- 89.6

Tratamiento C= 1 x 25 mg de tableta CI-779 (alta povidona API): ensayo

Tratamiento D= 2 x 10 mg más 1 x 5 mg de tableta CCI-779: referencia

- 5
- Valores medianos para T_{max} fueron de 2 horas (tratamiento C) y 1 hora (tratamiento D)
Valores calculados usando las medias de mínimos cuadrados

F. Resultados

10

De los 40 sujetos que recibieron CCI-779, 19 sujetos (48%) tuvieron al menos un evento adverso (AE) emergente en un tratamiento. Menos sujetos reportaron AE después de las formulaciones de prototipo del CCI-779 (tratamientos A, B, y C) en comparación con la formulación de referencia del CCI-779 (tratamiento D): 3 de 26 sujetos (12%) reportaron

15

AE luego del tratamiento A, 3 de 29 sujetos (10%) reportaron AE luego del tratamiento B,

5 de 29 sujetos (17%) reportaron AE luego del tratamiento C, y 12 a 29 sujetos (41%) reportaron AE luego del tratamiento D.

5 Todos los 45 AE emergentes en el tratamiento fueron suaves en su severidad. El investigador consideró 16 de los 45 AE relacionados con el CCI-779. No muertes y otros eventos adversos serios ocurridos durante este estudio. Luego de la administración del tratamiento D, un sujeto fue discontinuado del estudio porque el AE de desorden de pulmón (verbatim término "congestión pectoral), faringitis, y renitis que el investigador consideró que no estaba relacionado con el tratamiento de estudio. Luego de la administración del tratamiento D en el periodo 2, 2 sujetos se retiraron en el periodo 3 de verificación por anormalidades en el laboratorio incluyendo AE aminotransferasa elevada que el investigador consideró que estaba relacionado con la droga bajo estudio. Luego de la administración del tratamiento C en el periodo 1, 1 sujeto se retiró en el periodo 2 de verificación porque las anormalidades del uroanálisis incluyeron la AE hematuria, la cual el investigador consideró que no estaba relacionada con la droga bajo estudio.

20 Un total de 13 sujetos tenían anormalidades de laboratorio clínicamente significativas después de la administración de la dosis. La anormalidad de laboratorio clínicamente más común incluyó células blancas de la sangre en la orina, que ocurrió en un total de 5 sujetos (13%), y elevaciones de aminotransferasa que ocurrió, en un total de 4 sujetos (10%). Las anormalidades clínicamente significativas en todos los parámetros restantes de laboratorio fueron casos aislados que se tuvieron en poco menos de 10% de los sujetos. La mayor parte de anormalidades clínicamente significativas presentes después de uno de los tratamientos de ensayo con el CCI-779 también ocurrió luego del tratamiento de referencia CCI-779. Así, ninguna tendencia relacionada con el tratamiento fue notada. Dos (2) sujetos tenían elevaciones de aminotransferasa consideradas como AE y 3 sujetos (incluyendo los 2 sujetos con AE transaminasa) dejaron el estudio debido a las anormalidades del laboratorio. Sin importar que estas anormalidades del laboratorio individuales, todos los valores de química de suero y hematología permanecieron dentro de sus rangos de preferencia respectivos.

Ninguna tendencia clínicamente significativa fue notada en la medida de los signos vitales, resultados del electrocardiograma o hallazgos de examen físico.

G. Conclusiones

La biodisponibilidad por medio del CCI-779 y la exposición del sirolimus a partir de las tabletas de poloxámero micronizadas (tratamiento A) fueron inferiores que la formulación de referencia micronizada (tratamiento D). El AUC y C_{max} fueron 11% a 20% y 60% menores, respectivamente. Con la excepción del AUC del CCI-779, los límites superiores al 90% de los intervalos de confianza para C_{max} , AUC_{0-t} y las proporciones de AUC fueron todas menores a 100%. El t_{max} para el tratamiento A fue de 2 horas más tarde que en el tratamiento D. El C_{max} inferior y el t_{max} posterior indican que la rata de absorción de la formulación de poloxámero micronizado difirió de la formulación de la referencia.

No hubo diferencia en el AUC para el CCI-779 y el sirolimus entre la tableta micronizada con alta povidona (tratamiento B) y la formulación de referencia.

La media de mínimos cuadrados geométrica de los valores C_{max} para la tableta con alta povidona fueron de 26% a 31% inferiores que las de formulación de referencia. El t_{max} fue también 1 hora posterior para el tratamiento B, lo que, lo que indicó una diferencia en la rata de absorción entre las dos formulaciones.

No hubo diferencias para el AUC para el CCI-779 de la tableta con baja povidona (tratamiento C) y la formulación de referencia. El C_{max} del CCI-779 fue ligeramente inferior (18%) para el tratamiento C mientras que los valores de t_{max} fueron equivalentes entre el tratamiento C y la formulación de referencia. La exposición del sirolimus del tratamiento C fue ligeramente inferior que el de la formulación de referencia, con diferencia de 10% a 11% (AUC) Y 30% (C_{max}) en las medias de mínimos cuadrados geométricos y el 90% de los intervalos de confianza no incluyeron al del 100%. El t_{max} del sirolimus fue 1 hora posterior para el tratamiento C.

Las formulaciones prototipo del CCI-779 (Poloxámero micronizado 188, alta povidona, y cantidad API de povidona) se mostraron ser seguros y bien tolerados por los sujetos macho y hembras saludables en este estudio a medida que la formulación de referencia únicas del CCI-779 cuando se administró en dosis única de 25 mg.

- Los documentos gestados por toda esta especificación se han incorporado aquí como referencia. Variaciones menores y modificaciones a los métodos y materiales establecidos en la descripción detallada anterior y los ejemplos ilustrativos serán
- 5 evidentes de manera fácil por aquellos versados en la técnica y están involucrados dentro del alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende una forma de dosificación oral que contiene una cantidad efectiva de CCI-779 en donde, después de la administración oral del mismo a un sujeto, el CCI-779 tiene un C_{max} de 5.4 ± 1.8 ng/mL y un AUC de cerca de $66 \pm$ cerca de 22 ng-hr/ml y un C_{ma} de sirolimus $\times$ de 18.7 ± 9.6 ng/mL y un AUC de cerca de $600 \pm$ cerca de 228 ng-hr/ml en la sangre completa, para una dosis unitaria de 25 mg de CCI-779.
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada opcionalmente por tener un T_{max} de CCI-779 de 2.0 ± 1.8 h.
3. Una composición que comprende una forma de dosificación oral que contiene una cantidad efectiva de CCI-779 en donde, después de la administración oral de la misma a un sujeto, el CCI-779 tiene un C_{max} de 5.7 ± 1.7 ng/mL y un AUC de cerca de $60 \pm$ cerca de 20 ng-hr/ml y un C_{max} de sirolimus de 17.1 ± 8.1 ng/mL y un AUC de alrededor de $548 \pm$ alrededor de 187 ng-hr/ml en la sangre completa, para una dosis unitaria de 25 mg de CCI-779.
4. La composición de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizada opcionalmente porque tiene un T_{max} del CCI-779 de 1.3 ± 0.6 h.
5. la composición de acuerdo a alguna de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicha forma de dosificación oral es una tableta.
6. La composición de acuerdo a alguna de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicha forma de dosificación contiene 5 a 35 mg de CCI-779.
7. La composición de acuerdo con la reivindicación 6, en donde dicha forma de administración oral contiene 25 mg de CCI-779.
8. La composición de acuerdo con la reivindicación 6, en donde dicha forma de administración oral contiene 30 mg de CCI-779.

9. El uso de una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en la preparación de un medicamento útil en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico, inflamación pulmonaria, la diabetes melitus dependiente de insulina, desordenes de la piel, desórdenes del intestino, proliferación celular muscular suave, engrosamiento íntimo seguido de daño vascular, leucemia/linfoma de células T en adultos, inflamación ocular, carcinomas malignos, enfermedad inflamatoria cardiaca, anemia, artritis reumatoide y esclerosis múltiple en un sujeto.
10. El uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde una tableta que comprende 25 mg es suministrada al sujeto.
11. El uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde una tableta que comprende 30 mg es suministrada a un sujeto.
12. El uso de acuerdo a la reivindicación 9, en donde múltiples formas de dosificación oral son suministradas al sujeto.
13. El uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde cada una de las formas múltiples de dosificación oral contiene entre 5 mg a 35 mg de CCI-779.
14. Un método para tratar el lupus eritematoso sistémico, inflamación pulmonaria, la diabetes melitus dependiente de insulina, desordenes de la piel, desórdenes del intestino, proliferación celular muscular suave, engrosamiento íntimo seguido de daño vascular, leucemia/linfoma de células T en adultos, inflamación ocular, carcinomas malignos, enfermedad inflamatoria cardiaca, anemia, artritis reumatoide y esclerosis múltiple mediante administrar una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en un sujeto.
15. El método de acuerdo con la reivindicación 14, en donde una tableta que comprende 25 mg es suministrada a un sujeto.

16. El método de acuerdo con la reivindicación 14, en donde una tableta que comprende 30 mg es suministrada a un sujeto.
17. El método de acuerdo con la reivindicación 14, en donde múltiples formas de dosificación oral son suministradas al sujeto.
18. El método de acuerdo con la reivindicación 14, en donde cada una de las formas de dosificación oral múltiples contienen 5 mg a 35 mg de CCI-779
19. Un paquete farmacéutico que comprende una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y el empaque de dicha composición.

RESUMEN DE LA DIVULGACIÓN

FORMULACIONES BIODISPONIBLES DE CCI-779 ORALMENTE

Una forma de dosificación oral de CCI-779 se ha suministrado en la cual, después de la administración oral a un sujeto, el CCI-779 tiene una concentración pico en la sangre completa concentración (C_{max}) de 5.4 ± 1.8 ng/mL y un área bajo la curva (AUC) de alrededor de cerca de $66 \pm$ cerca de 22 ng-hr/ml y el sirolimus tiene un C_{max} of 18.7 ± 9.6 ng/mL y un AUC de alrededor de $600 \pm$ cerca de 228 ng-hr/ml, para una dosis unitaria de 25 mg de CCI-779. Otra forma de dosificación oral para CCI-779 está provista la cual, después de administración oral de la misma a un sujeto, el CCI-779 tiene un C_{max} de 5.7 ± 1.7 ng/mL y un AUC de cerca de $60 \pm$ cerca de 20 ng-hr/ml y el sirolimus tiene una C_{max} de 17.1 ± 8.1 ng/mL y un AUC de alrededor de $548 \pm$ cerca de 187 ng-hr/ml en la sangre completa, para una dosis unitaria de 25 mg de CCI-779. Los productos que contienen estas formas de dosificación oral, y los métodos de uso de los mismos, también se han descrito.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference AM-101822PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2006/006991	International filing date (day/month/year) 13/02/2006	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 15/02/2005
Applicant WYETH		

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 5 sheets.

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

1. Basis of the report

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

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

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

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

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

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

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

ORALLY BIAVAILABLE CCI-779 TABLET FORMULATIONS

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

00102

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2006/006991

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

A CCI-779 oral dosage form is provided in which, after oral administration to a subject, the CCI-779 has a whole blood peak concentration ($C_{\max}$) of 5.4 ± 1.8 ng/mL and an area under the curve (AUC) of about $66 \pm$ about 22 ng-hr/mL and the sirolimus has a $C_{\max}$ of 18.7 ± 9.6 ng/mL and an AUC of about $600 \pm$ about 228 ng-hr/mL, for a 25 mg unit dose of CCI-779. Products containing these oral dosage forms, and methods of use thereof, are also described.

00103

II INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2006/006991

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/20 A61K9/48 A61K31/4745

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

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, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2002/091137 A1 (DUKART GARY ET AL) 11 July 2002 (2002-07-11) paragraph [0038] - paragraph [0044] claim 1 paragraph [0002] paragraph [0007] paragraph [0014] paragraph [0020] paragraph [0036]	1-19
A	US 5 362 718 A (SKOTNICKI ET AL) 8 November 1994 (1994-11-08) cited in the application column 7, line 23 - line 38 ----- -/--	1-19

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

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"8" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 August 2006

Date of mailing of the international search report

29/08/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Sindel, U

II INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2006/006991

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2005/070393 A (WYETH; ASHRAF, MUHAMMAD; BENJAMIN, ERIC, J) 4 August 2005 (2005-08-04) page 7 - page 8 tables 3-5 page 9, line 13 - line 15 -----	1-19

00105

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/006991

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2002091137 A1	11-07-2002	US 2003153593 A1	14-08-2003
US 5362718 A	08-11-1994	AT 234307 T	15-03-2003
		AU 679854 B2	10-07-1997
		AU 2247495 A	10-11-1995
		BR 9507323 A	30-09-1997
		CA 2187024 A1	26-10-1995
		CN 1149296 A	07-05-1997
		CY 2378 A	04-06-2004
		CZ 9603052 A3	13-08-1997
		DE 69529897 D1	17-04-2003
		DE 69529897 T2	06-11-2003
		DK 763039 T3	05-05-2003
		EP 0763039 A1	19-03-1997
		ES 2191704 T3	16-09-2003
		HK 1011352 A1	13-06-2003
		HU 77410 A2	28-04-1998
		IL 113179 A	15-06-1998
		JP 3725901 B2	14-12-2005
		JP 9512018 T	02-12-1997
		LV 13038 B	20-10-2003
		NZ 283988 A	28-07-1998
		PL 316948 A1	17-02-1997
		PT 763039 T	30-06-2003
		RU 2134267 C1	10-08-1999
		SK 133096 A3	09-04-1997
		WO 9528406 A1	26-10-1995
		ZA 9503090 A	14-10-1996
WO 2005070393 A	04-08-2005	AR 047180 A1	11-01-2006
		AU 2004314213 A1	04-08-2005

00106

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220**FOR FURTHER ACTION**
See paragraph 2 belowInternational application No.
PCT/US2006/006991International filing date (day/month/year)
13.02.2006Priority date (day/month/year)
15.02.2005International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K9/20 A61K9/48 A61K31/4745Applicant
WYETH

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

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

2. FURTHER ACTION

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

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

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

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

Name and mailing address of the ISA:



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

Date of completion of
this opinionsee form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Sindel, U

Telephone No. +49 89 2399-7064



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**International application No.
PCT/US2006/006991

Box No. I Basis of the opinion

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

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2006/006991

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

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

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 6, 8, 11, 13-19

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 14-18 relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

see separate sheet

☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 6, 8, 11, 13, 16, 18 are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

see separate sheet

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details

00109

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2006/006991

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-5, 7, 9-10, 12, 14-15, 17, 19
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-5, 7, 9-10, 12, 14-15, 17, 19
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-13, 19
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

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

International application No.

PCT/US2006/006991

Item III

Claims 14-18 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

The subject-matter of present claims 6, 8, 11, 13, 16 and 18 is not clear. According to these dependent claims, the content of active agent CCI-779 in the oral dosage form is either 5 to 35 mg or 30 mg. In contrary, the correspondent independent claims 1 and 3 define the composition of the oral dosage form via the bioavailability of a composition containing **25 mg** CCI-779. Hence, the subject-matter of dependent claims 6, 8, 11, 13, 16 and 18 is broader and it is not clear for the person skilled in the art how these dosage forms should be realized with regard to the claimed bioavailability.

Item V

- 1 Reference is made to the following documents:

D1: US 2002/091137

D2: US 5 362 718

The Applicant is informed that there exists an intermediate document which might become relevant in the European Phase of the application. The intermediate document is WO 2005/070393 having a priority of 08.01.2004, a date of filing of 14.12.2004 and a publication date of 4.08.2005.

- 2 Novelty and Inventive Step

The subject matter of claims 1-5, 7, 9-10, 12, 14-15, 17 and 19 seems to be new in the sense of Article 33(2) PCT and to involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

The problem to be solved in the present application is the provision an oral solid formulation of the rapamycin ester CCI-779 showing high bioavailability of the active compound.

The solution provided is a direct-compressible pharmaceutical composition

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

International application No.

PCT/US2006/006991

comprising CCI-779 in micronized form having a bioavailability as defined in claim 1.

Closest prior art is document D1 disclosing a liquid formulation of CCI-779 for parenteral administration (see paragraphs [0014], [0020]). Other possible galenical formulations like e.g. powders and tablets are mentioned without showing examples (see paragraphs [0038]-[0044]). There is no hint given that an improved bioavailability of CCI-779 could be reached by using the active in micronized form and formulating a direct-compressed tablet.

4 Industrial applicability

For the assessment of the present claims 14-18 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

The subject-matter of claims 1-5, 7, 9-10, 12 and 19 is industrially applicable.

PATENT COOPERATION TREATY

00112
PCT/US2006/006991

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

KODROFF, Cathy, A.
HOWSON AND HOWSON
321 Norristown Road, Suite 200
Spring House Corporate Center, P.O. Box 457
Spring House, Pennsylvania 19477
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 12 June 2006 (12.06.2006)	
Applicant's or agent's file reference AM-101822PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2006/006991	International filing date (day/month/year) 13 February 2006 (13.02.2006)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 15 February 2005 (15.02.2005)
Applicant WYETH et al	

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

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
15 February 2005 (15.02.2005)	60/652,889	US	02 May 2006 (02.05.2006)

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

Authorized officer

Athina Nickitas-Etienne

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Facsimile No. +41 22 338 89 95

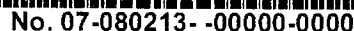
Telephone No. +41 22 338 94 43

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT		00113
(21) N° de solicitud: 07-80213		(51) Int Cl: A61K 9/20, A61K 31/4745, A61K 9/48		
22) Fecha de solicitud: 06-08-2007		(71) Solicitante(s) WYETH		
(30) Prioridad	(31) No. 60/652,889	32) Fecha 15/02/05	(33) País US	(72) Inventor(es) BONI, Joseph P ASHRAF, Muhammad BENJAMIN, Eric J.
				(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 15/09/07	(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		(87) Publicación internacional	
Fecha de presentación de la solicitud: 13/02/06		Fecha: 24/08/06		N° publicación: WO/2006/089312
No. de solicitud PCT/US2006/006991				
(54) Titulo: FORMULACIONES DE CCI-779 ORALMENTE BIODISPONIBLES				

Reivindicación(es):

- Una composición que comprende una forma de dosificación oral que contiene una cantidad efectiva de CCI-779 en donde, después de la administración oral del mismo a un sujeto, el CCI-779 tiene un Cmax de 5.4 ± 1.8 ng/mL y un AUC de cerca de $66 \pm$ cerca de 22 ng-hr/ml y un Cma de sirolimus x de 18.7 ± 9.6 ng/mL y un AUC de cerca de $600 \pm$ cerca de 228 ng-hr/ml en la sangre completa, para una dosis unitaria de 25 mg de CCI-779.
- Una composición que comprende una forma de dosificación oral que contiene una cantidad efectiva de CCI-779 en donde, después de la administración oral de la misma a un sujeto, el CCI-779 tiene un Cmax de 5.7 ± 1.7 ng/mL y un AUC de cerca de $60 \pm$ cerca de 20 ng-hr/ml y un Cmax de sirolimus de 17.1 ± 8.1 ng/mL y un AUC de alrededor de $548 \pm$ alrededor de 187 ng-hr/ml en la sangre completa, para una dosis unitaria de 25 mg de CCI-779.

Retiro folios 114 y 115
"Tarjetas"



Fecha: 2007-08-06 16:19:10

Dep. 2020 NUECREACIONE

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 115

PCT

17

[1]

- [4]

[✓]

[4]

[[

[✓]

INCÓMPLETA [1

[]

- []

[]

7

1. 1

[]

INCOMPLETA []

7

- $$[\quad] :$$

[]

[.].

[]

INCOMPLETA []

Claudia M. Neiva

Feçha

Conmutador: 3 82 08 40

Fax: 350 52 20

E-mail: info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 117

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
CORREA ORDOÑEZ ALVARO
Apoderado(a) y/o Representante de
WYETH

REFERENCIA	Radicación No.	7 80213
	Solicitud internacional	PCT/US2006/006991
	Fecha inicio fase nacional	15/09/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	4031
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

02 OCT. 2007

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

adpall