



Organización y
Digitalización CSA Ltda

Nov
BBF
QF

Industria y Comercio

SUPERINTEND

INVENTARIO

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

08-117644

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

FORMULACIONES DE INHIBIDORES DE DPP IV

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DOMICILIO

INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-117644- -00000-0000

Fecha: 2008-11-05 08:58:36 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 60

ón

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

☒ Patente de Invención.
☒ Capítulo I.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Alemania.

Dirección: Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein,
Alemania

Domicilio: Ingelheim am Rhein,
Alemania

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: EMILIO FERRERO
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual

Número 438.019 T.P 31.929

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. Anja KOHLRAUSCH
Fünf Linden 31,
88400 Biberach,
Alemania

3. Gerd SEIFFERT
Neidhardtstrasse 50,
88471 Laupheim,
Alemania

2. Patrick ROMER
Huerblerstrasse 41,
88416 Ochsenhausen,
Alemania

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2007/054204 Fecha: 30 de abril de 2007
Publicación Internacional No. WO 2007/128724 A1 Fecha: 15 de noviembre de 2007

6

Título (54)

FORMULACIONES DE INHIBIDORES DE DPP IV

7

Clasificación Internacional (51)

A61K 009/016

8

Prioridad

SI☒ NO☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

4 de mayo de 2006

(31) Número de Solicitud

06009201.2

9

Comprobante de pago No.:

08-85,030 Fecha: 28 de octubre de 2008

2

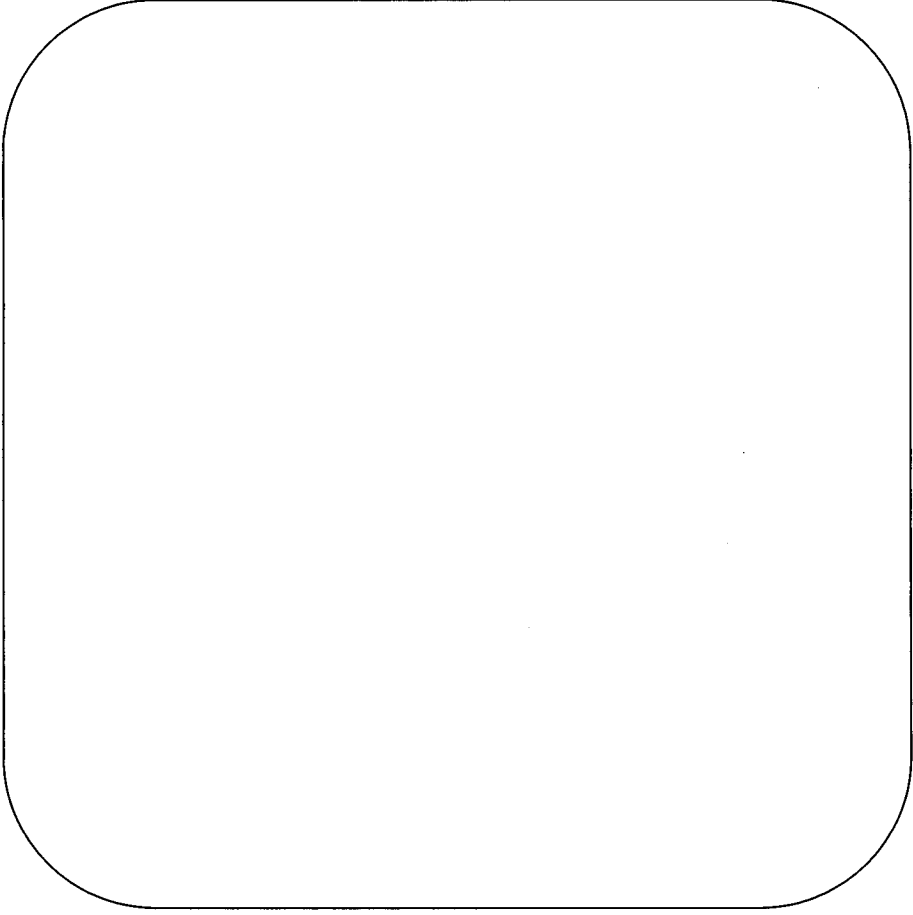
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 501.000.oo.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ 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 efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA: *Emilio Ferrero*

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2007/128724 A1

Descripción:

Páginas 17 en el idioma original

Páginas 17 en español

Reivindicaciones: Número (s) 20

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ **Forma PCT/IB/306.** Notificación de la inscripción de corrección de la dirección de la Sociedad Solicitante y de los inventores.

4. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
MUNICH

Nr. 169

El Cónsul General de Colombia

C E R T I F I C A

Que el Dr. Hanns Paul Tüttenberg -----, quién autentica la firma del signatario en el presente documento, ejercía en la fecha allí indicada las funciones de Presidente del Tribunal Regional en Mainz.

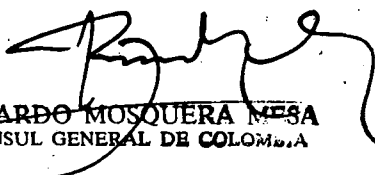
Que la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Registro Mercantil Nr. HR B 1063 del Juzgado Municipal de Bingen ----- está constituida y ejerce su objeto social de conformidad con las leyes de la República Federal de Alemania.

Que los señores Dr. DIETER LAUDIN Y Dr. GERHARD HUBER -----

quien(es) firman el presente documento tiene (n) facultad legal suficiente para representar a la mencionada firma y otorgar poderes en su nombre.

Que ha tenido a la vista la documentación que prueba lo anterior.

Munich, 18 de Diciembre de 1995

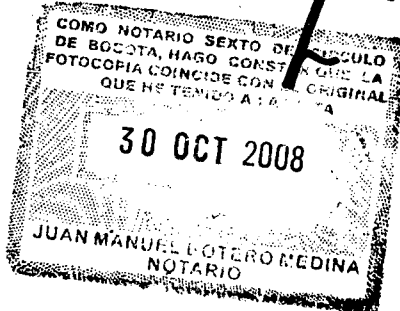

RICARDO MOSQUERA MESA
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA



Derechos para la Nación
Fondo Rotatorio
Tasa consular

US \$ 6.-
US \$ 100.-
US \$ 1 x DM 1,60 = DM 169.60

PAGADO



30 OCT 2008

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

50

~~MOBILE~~ - 4A 11:44

DOCUMENT DISSEM
CLASSIFICATION

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C

RESOLUCIÓN No. 53 y 54

1-10451334027

For patents, utility models, industrial designs
trademarks, commercial names, trade emblems
slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños
industriales, marcas de fábrica, nombres
comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY 9255
0569

I (we), the undersigned / Yo (nosotros), abajo firmado (s)
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
of / domiciliado (s) en D-55216 Ingelheim am Rhein,
GERMANY

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this / Dado y firmado hoy Ingelheim am Rhein, 12.12.1995

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

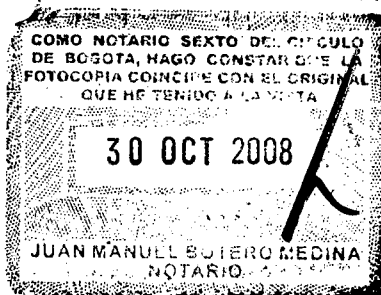
in/en ppq. ppq.
Dr. Dieter Laudien Dr. Gerhard Huber
Signature Firma

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate*, on (1) the legal existence of the company which grants Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

Issue a consular certificate on (1)
the company which grants
that it is in actual exercise of
(2) that the persons who execute the
ized to do so. To this effect, please
to prove the above facts (1), (2).

6
GEND

UR. Nr. 2659 / 95 V

Vorseitige, vor mir gefertigte Namensunterschriften der Herren:

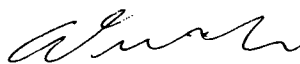
1. Dr. Dieter L a u d i e n, Dipl.-Chemiker, wohnhaft in 55127 Mainz,.
2. Dr. Gerhard H u b e r, Rechtsanwalt, wohnhaft in 55411 Bingen,

- mir bekannt -

beglaubige ich hiermit.

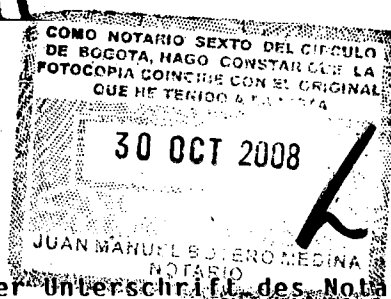
Gleichzeitig bescheinige ich aufgrund heutiger Einsichtnahme in das Handelsregister des Amtsgerichts Bingen, daß die Firma Boehringer Ingelheim International GmbH mit Sitz in Ingelheim am Rhein im Handelsregister des Amtsgerichts Bingen unter HR B 1063 eingetragen ist und daß die Herren Dr. Laudien und Dr. Huber als Prokuristen gemeinschaftlich zur Vertretung der Gesellschaft berechtigt sind.

Ingelheim am Rhein, den 12. Dezember 1995/hün

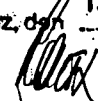

Notariatsverweser
anstelle des Notars
Prof. Dr. Weirich in Ingelheim



- 910 E 1 -



Die Echtheit vorstehender Unterschrift des Notarassessors Dr. Peter Wirth - Notariatsverweser anstelle des Notars Prof. Dr. Weirich in Ingelheim und die Echtheit des beigedruckten Dienst - ~~stempel~~ - siegels werden hierdurch bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.

Kostenberechnung:
Gebühr für Legalisation
(Wert: DM 5.000,-)
JVKostO. v. 26.7.1957
BGBl. I S. 861
DM
Mainz, den 13. DEZ. 1995

Amtsnotar



Mainz, den dreizehnten Dezember neunzehnhundertfünfundneunzig
Der Präsident des Landgerichts

(Dr. Hans Paul Tüttenberg)

7

TRADUCCION OFICIAL No. 5133

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

(A continuación del poder conferido a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO tpa, 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555; domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, por la BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, RFA, a través de sus representantes los Srs. Dr. Dieter Laudien y Dr. Gerhard Huber:)

Legalización

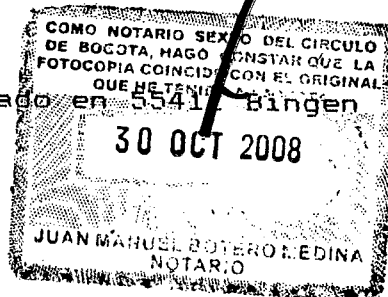
Protocolo notarial No. 2659/95 V

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mí por los señores:

1. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Chim., domiciliado en 55127 Mainz,

2. Dr. Gerhard Huber, abogado, domiciliado en 55411 Bingen

a quienes conozco en persona.



8

Igualmente certifico, por haber examinado en la fecha el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen, HR B 1063, que la firma Boehringer Ingelheim International GmbH, domiciliada en Ingelheim am Rhein, está inscrita bajo el No. HR B 1063 en el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen y que los señores Dr. Laudien y Dr. Huber, en su calidad de apoderados, están facultados para representar conjuntamente a la sociedad.

Ingelheim am Rhein, 12 de diciembre de 1995/hün

Fdo.: firma ilegible

(Hilo y oblea roja en relieve:)

El notario suplente

El notario suplente - Ingelheim

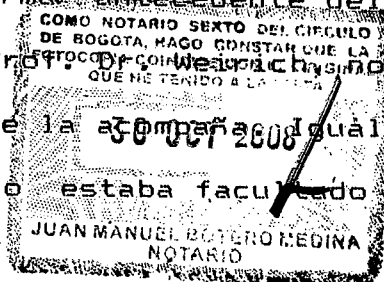
del notario de Ingelheim

Prof. Dr. Weirich

(dos sellos redondos en tinta del Tribunal Regional de Mainz)

910 E 1

Se certifica la autenticidad de la firma ~~anterior~~ del Dr. Peter Wirth, como notario suplente del Prof. Dr. Weirich, notario de Ingelheim, y la del sello oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial.



Mainz, trece de diciembre de mil novecientos
noventa y cinco

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE
El Presidente del Tribunal Regional

(E) Fdo.: firma ilegible

(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

COINCIDE CON LA REGISTRADA EN ESTE NOTARIO

Costas

Derechos de legalización
(Valor:DM 5.000,-)

JVKostO del 26 de julio 1957

Gacetas Oficial I Pag. 861

DM 20,--

Mainz, 13 de diciembre de 1995

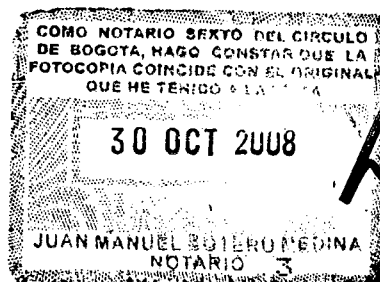
Fdo.: firma ilegible

Inspector

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas ante el
Consulado de Colombia en Munich bajo el No. 1 de 19 de
diciembre de 1995, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores
de Colombia bajo el No. 051606 del 4 de enero de 1996.
Pagados derechos y Fondo Rotatorio US\$ 106,--

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los
archivos de estas oficinas para su confrontación.

Santafé de Bogotá, 6 de enero de 1996.



LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Ministerio de Justicia

SECRETARIA DE JUSTICIA

SECRETARIA DE JUSTICIA

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE

C. C. _____
COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLA)
EN ESTA NOTARIA.

09 ENE 1996
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TITULO

09 ENE 10 A 11:33

DE REGISTRO DE LA
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
DE TENIDO A LA VISTA

30 OCT 2008

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

CUYA FIRMA COINCIDE CON LA
DOCUMENTO DE COMPENSA
LAS FUNCIONES INDICADAS

TELEFAX: (57) (1) 37 9850
TELEX: 45479 CAVE CO
1231740 7375 CAVE UC

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4ª, No. 72-35
BOGOTA 8, COLOMBIA

CORREO ELECTRONICO MUNDIAL: CAVE
TELEFONO (57) (1) 2120100
CABLES: CAVELEYES

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el: 12-12-95.

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

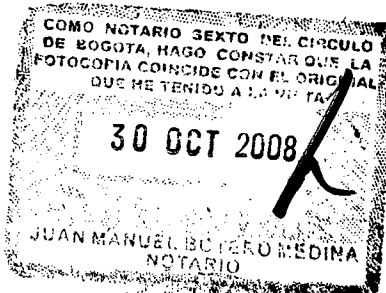
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá,, D. C. 11 ENE 1996

Ante M., PABLO MENDEZ BARAJAS S.

NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA.

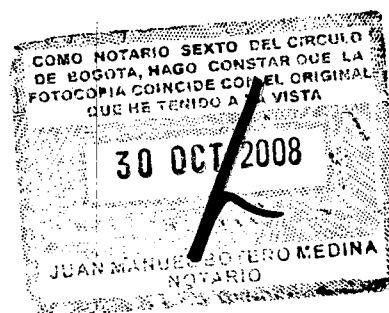
Compareció(eron) [Signature]

quien(es) exhibió(aron) la(s) 2877924
438014

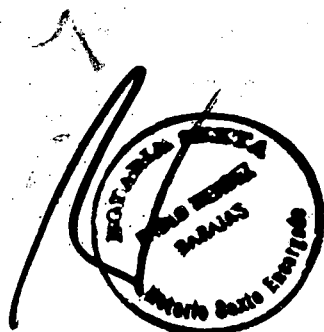
y la(s) Libreta(s) Militares) [Signature]

domiciliado(s) en Bogotá y declaró(aron) que la(s) firma(s) que
aparecen(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta Diligencia.

[Signature]



[Signature]



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 November 2007 (15.11.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/128724 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 9/16 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61K 9/32 (2006.01)

Anja [DE/DE]; Fünf Linden 31, 88400 BIBERACH (DE).
ROMER, Patrick [DE/DE]; 88416 Ochsenhausen (DE).
SEIFFERT, Gerd [DE/DE]; 88471 Laupheim (DE).

(21) International Application Number:
PCT/EP2007/054204

(74) Agents: HAMMANN, Heinz et al.; Boehringer Ingelheim
Pharma GmbH & CO. KG, Binger Strasse 173, 55216 In-
gelheim (DE).

(22) International Filing Date: 30 April 2007 (30.04.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
06009201.2 4 May 2006 (04.05.2006) EP

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN,
IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY,
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(71) Applicant (for AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE,
BF, BG, BH, BJ, BR, BW, BY, BZ, CA, CF, CG, CH, CI,
CM, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, FR, GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN, GQ,
GR, GT, GW, HN, HR, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE,
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, LY, MA, MC, MD, MG, MK, ML, MN, MR, MW, MX,
MY, MZ, NA, NE, NG, NI, NL, NO, NZ, OM, PG, PH, PL
only): BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL-
ALGMBH [DE/DE]; 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(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, MT, 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).

(71) Applicant (for DE only): BOEHRINGER INGELHEIM
PHARMA GMBH & CO. KG [DE/DE]; 55216 Ingel-
heim Am Rhein (DE).

Published:
— with international search report

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): KOHLRAUSCH,

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

(54) Title: DPP IV INHIBITOR FORMULATIONS

(57) Abstract: The present invention relates to pharmaceutical compositions of DPP IV inhibitors with an amino group, their prepa-
ration and their use to treat diabetes mellitus.



WO 2007/128724 A1

DPP IV inhibitor formulations

The present invention relates to pharmaceutical compositions of selected DPP IV
5 inhibitors, their preparation and their use to treat selected medical conditions.

The enzyme DPP-IV (dipeptidyl peptidase IV) also known as CD26 is a serine
protease known to lead to the cleavage of a dipeptide from the N-terminal end of a
number of proteins having at their N-terminal end a prolin or alanin residue. Due to
10 this property DPP-IV inhibitors interfere with the plasma level of bioactive peptides
including the peptide GLP-1 and are considered to be promising drugs for the
treatment of diabetes mellitus.

In attempts to prepare pharmaceutical compositions of selected DPP-IV inhibitors it
15 has been observed, that the DPP-IV inhibitors with a primary or secondary amino
group show incompatibilities, degradation problems, or extraction problems with a
number of customary excipients such as microcrystalline cellulose, sodium starch
glycolate, croscarmellose sodium, tartaric acid, citric acid, glucose, fructose,
saccharose, lactose, maltodextrines. Though the compounds themselves are very
20 stable, they react with many excipients used in solid dosage forms and with
impurities of excipients, especially in tight contact provided in tablets and at high
excipient/drug ratios. The amino group appears to react with reducing sugars and
with other reactive carbonyl groups and with carboxylic acid functional groups formed
for example at the surface of microcrystalline cellulose by oxidation. These
25 unforeseen difficulties are primarily observed in low dosage ranges which are
required due to the surprising potency of the selected inhibitors. Thus,
pharmaceutical compositions are required so solve these technical problems
associated with the unexpected potency of selected DPP-IV inhibitor compounds.

30 A pharmaceutical composition according to the present invention is intended for the
treatment of to achieve glycemic control in a type 1 or type 2 diabetes mellitus patient
and comprises a DPP-IV inhibitor with an amino group, especially a free or primary
amino group, as an active ingredient, a first and second diluent, a binder, a
disintegrant and a lubricant. An additional disintegrant and an additional glidant are a

- 2 -

further option. Additionally the compositions can be used to treat rheumatoid arthritis, obesity and osteoporosis as well as to support allograft transplantation.

- Diluents suitable for a pharmaceutical composition according to the invention are
- 5 cellulose powder, dibasic calciumphosphate anhydrous, dibasic calciumphosphate dihydrate, erythritol, low substituted hydroxypropyl cellulose, mannitol, pregelatinized starch or xylitol. Among those diluents mannitol and pregelatinized starch are preferred.
- 10 Diluents preferred as the second diluent are the above mentioned diluents pre-gelatinized starch and low-substituted hydroxypropylcellulose (L-HPC) which show additional binder properties.

- Lubricants suitable for a pharmaceutical composition according to the invention are
- 15 talc, polyethyleneglycol, calcium behenate, calcium stearate, hydrogenated castor oil or magnesium stearate. The preferred lubricant is magnesium stearate.

- Binders suitable for a pharmaceutical composition according to the invention are copovidone (copolymerisates of vinylpyrrolidon with other vinylderivates),
- 20 hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), hydroxypropylcellulose (HPC), polyvinylpyrrolidon (povidone), pregelatinized starch, low-substituted hydroxypropylcellulose (L-HPC), copovidone and pregelatinized starch being preferred.

- The above mentioned binders pregelatinized starch and L-HPC show additional
- 25 diluent and disintegrant properties and can also be used as the second diluent or the disintegrant.

- Disintegrants suitable for a pharmaceutical composition according to the present invention are corn starch, crospovidone, low-substituted hydroxypropylcellulose (L-
- 30 HPC) or pregelatinized starch, corn starch being preferred.

As an optional glidant colloidal silicon dioxide can be used.

- 3 -

An exemplary composition according to the present invention comprises the diluent mannitol, pregelatinized starch as a diluent with additional binder properties, the binder copovidone, the disintegrant corn starch, and magnesium stearate as the lubricant.

5

Dosage forms prepared with a pharmaceutical compositions according to the present invention contain active ingredients in dosage ranges of 0.1-100 mg. Preferred dosages are 0.5 mg, 1 mg, 2.5 mg, 5 mg and 10 mg.

10 Typical pharmaceutical compositions comprise (% by weight)

0.5-20 % active ingredient

40-88 % diluent 1,

3-40 % diluent 2,

1-5 % binder,

15 5-15 % disintegrant, and

0.1-4 % lubricant .

Preferred pharmaceutical compositions comprise (% by weight)

0.5-7 % active ingredient

20 50-75 % diluent 1,

5-15 % diluent 2,

2-4 % binder,

8-12 % disintegrant, and

0.5-2 % lubricant

25

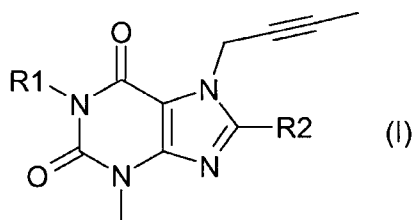
The pharmaceutical compositions according to the invention are intended for oral use and can be used in the dosage form of a capsule, a tablet or a film-coated tablet.

Typically the film coat represents 2-4%, preferably 3% of the composition and comprises a film-forming agent, a plasticizer, a glidant and optionally one or more

30 pigments. An exemplary coat composition may comprise hydroxypropylmethyl-cellulose (HPMC), polyethylene glycol (PEG), talc, titanium dioxide and optionally iron oxide.

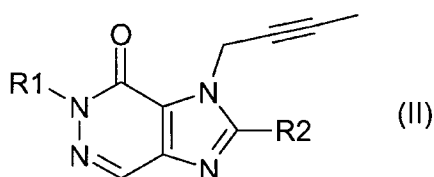
- 4 -

Preferred active ingredients in the context of the present invention are DPP-IV inhibitors with a primary amino group and salts thereof such as any DPP-IV inhibitor and salt thereof defined by formula (I)



5

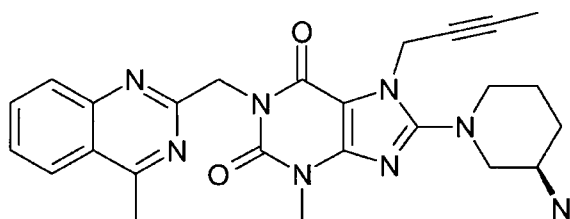
or formula (II)



wherein **R1** is ([1,5]naphthyridin-2-yl)methyl, (quinazolin-2-yl)methyl, (quinoxalin-6-yl)methyl, (4-Methyl-quinazolin-2-yl)methyl, 2-Cyano-benzyl, (3-Cyano-quinolin-2-yl)methyl, (3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl, (4-Methyl-pyrimidin-2-yl)methyl, or (4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yl)methyl, and **R2** is 3-(*R*)-amino-piperidin-1-yl, (2-amino-2-methyl-propyl)-methylamino or (2-(*S*)-amino-propyl)-methylamino.

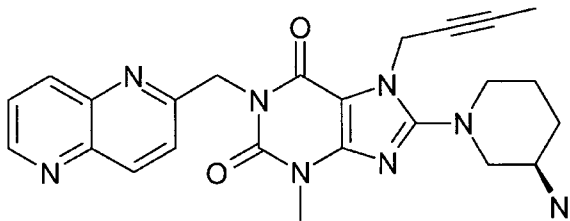
Preferred DPP IV inhibitor compounds are the following compounds and salts thereof:

- 1-[(4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-yl)-xanthine (compare WO 2004/018468, example 2(142):

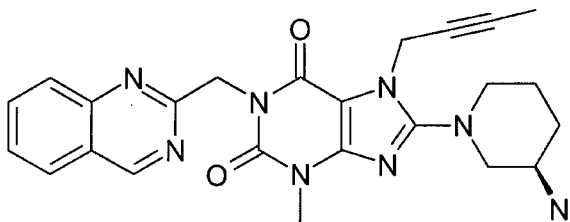


20

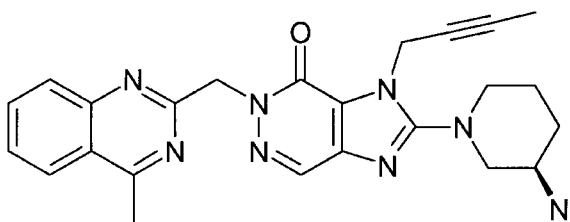
- 1-[[[1,5]naphthyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthine (compare WO 2004/018468, example 2(252)):



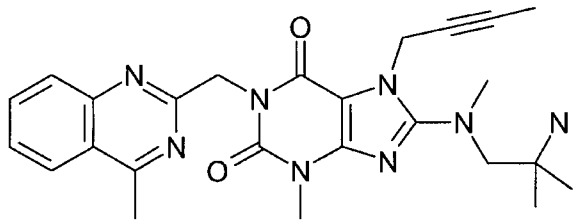
- 5
- 1-[(Quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthine (compare WO 2004/018468, example 2(80)):



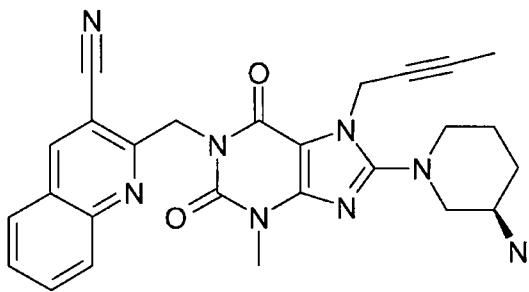
- 10
- 2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(4-methyl-quinazolin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-one (compare WO 2004/050658, example 136):



- 15
- 1-[(4-Methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(2-amino-2-methyl-propyl)-methylamino]-xanthine (compare WO 2006/029769, example 2(1)):

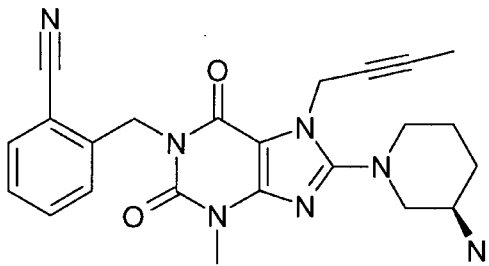


- 1-[(3-Cyano-quinolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthine (compare WO 2005/085246, example 1(30)):



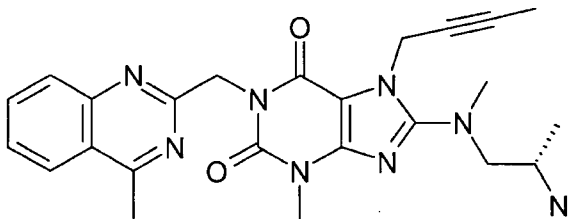
5

- 1-(2-Cyano-benzyl)-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthine (compare WO 2005/085246, example 1(39)):



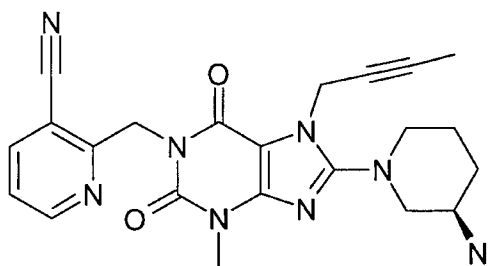
10

- 1-[(4-Methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(*S*)-(2-amino-propyl)-methylamino]-xanthine (compare WO 2006/029769, example 2(4)):



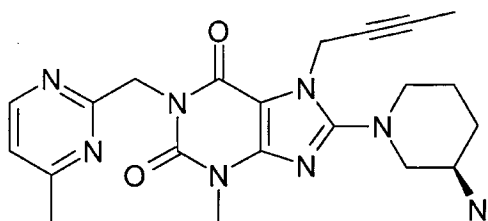
- 7 -

- 1-[(3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthine (compare WO 2005/085246, example 1(52)):

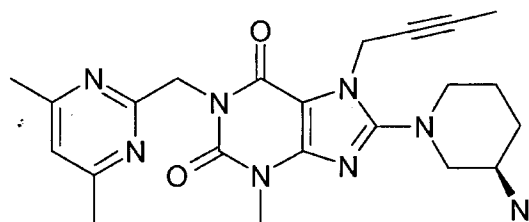


5

- 1-[(4-Methyl-pyrimidin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthine (compare WO 2005/085246, example 1(81)):

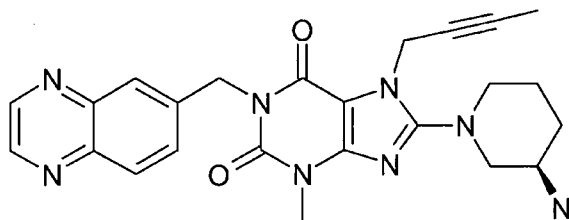


- 10
- 1-[(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthine (compare WO 2005/085246, example 1(82)):



- 15
- 1-[(Quinoxalin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthine (compare WO 2005/085246, example 1(83)):

- 8 -



- 5 To prepare compositions according to the invention a granulate can be prepared by a wet granulation process. Alternative methods for granulation of active ingredient and excipients with a granulation liquid are fluid bed granulation or one-pot granulation.

- In the wet granulation process the granulation liquid is a solvent such as water,
10 ethanol, methanol, isopropanol, acetone, preferably purified water, and contains a binder such as copovidone. The solvent is a volatile component, which does not remain in the final product. The active ingredient and the other excipients with exception of the lubricant are premixed and granulated with the aqueous granulation liquid using a high shear granulator. The wet granulation step is followed by an
15 optional wet sieving step, drying and dry sieving of the granules. For example a fluid bed dryer can then be used for drying.

- The dried granules are sieved through an appropriate sieve. After addition of the other excipients with exception of the lubricant the mixture is blended in a suitable
20 conventional blender such as a free fall blender followed by addition of the lubricant such as magnesium stearate and final blending in the blender.

- Thus an exemplary wet granulation process for the preparation of a pharmaceutical composition according to the present invention comprises
25 a. dissolving a binder such as copovidone in a solvent such as purified water at ambient temperature to produce a granulation liquid;
b. blending a DPP-IV inhibitor, a diluent, and a disintegrant in a suitable mixer, to produce a pre-mix;

- 9 -

- c. moistening the pre-mix with the granulation liquid and subsequently granulating the moistened pre-mix for example in a high shear mixer;
- d. optionally sieving the granulated pre-mix through a sieve with a mesh size of at least 1.0 mm and preferably 3 mm;
- 5 e. drying the granulate at about 40-75°C and preferably 55-65°C inlet air temperature for example in a fluid bed dryer until the desired loss on drying value in the range of 1-5 % is obtained;
- f. delumping the dried granulate for example by sieving through a sieve with a mesh size of 0.6 mm-1.6 mm, preferably 1.0 mm; and
- 10 g. adding preferably sieved lubricant to the granulate for final blending for example in a cube mixer.

In an alternative process part of the excipients such as part of a disintegrant (e.g. corn starch) or a diluent (e.g. pregelatinized starch) or an additional disintegrant
15 (croscopovidone) can be added extragranular prior to final blending of step g.

In another alternative version of the process the granulate produced in steps a to e is produced in a one pot high shear granulation process and subsequent drying in a one pot granulator.

20

For the preparation of capsules the final blend is further filled into capsules.

For the preparation of tablets or tablet cores the final blend is further compressed into tablets of the target tablet core weight with appropriate size and crushing
25 strength, using an appropriate tablet press.

For the preparation of film-coated tablets a coating suspension is prepared and the compressed tablet cores are coated with the coating suspension to a weight gain of about 2-4 %, preferably about 3%, using a standard film coater. The film-coating solvent is a volatile component, which does not remain in the final product. To reduce
30 the required amount of lubricant in the tablets it is an option to use an external lubrication system.

21

Examples

Example 1 - Formulation for direct compression

An active DPP IV inhibitor ingredient with a primary amino group and all other excipients with exception of magnesium stearate are blended in a high shear blender. This pre-mix is sieved through a 1 mm sieve. After addition of magnesium stearate the pre-mix is blended in a free fall blender to produce the final blend. The final blend is compressed into tablets using a suitable tablet press. The following compositions can be obtained:

Component	mg/tablet	%/tablet	mg/tablet	%/ tablet
Active ingredient	1.000	2.000	2.500	2.000
Mannitol	43.250	86.500	108.125	86.500
Pregelatinized starch	5.000	10.000	12.500	10.000
Magnesium stearate	0.750	1.500	1.875	1.500
Total	50.000	100.000	125.000	100.000

Component	mg/ tablet	%/ tablet	mg/ tablet	%/ tablet
Active ingredient	5.000	2.000	10.000	2.000
Mannitol	216.250	86.500	432.500	86.500
Pregelatinized starch	25.000	10.000	50.000	10.000
Magnesium stearate	3.750	1.500	7.500	1.500
Total	250.000	100.000	500.000	100.000

Example 2 - Alternative formulation for direct compression

An active DPP IV inhibitor ingredient with a primary amino group and all other excipients with exception of magnesium stearate are blended in a high shear blender. This pre-mix is sieved through a 1 mm sieve. After addition of magnesium stearate the pre-mix is blended in a free fall blender to produce the final blend. The final blend is compressed into tablets using a suitable tablet press. The following compositions can be obtained:

Component	mg/tablet	%/tablet	mg/tablet	%/ tablet
Active ingredient	1.000	1.667	0.500	0.833
Dibasic calciumphosphate, anhydrous	46.400	77.333	46.900	78.177
Low-substituted hydroxypropylcellulose	12.000	20.000	12.000	20.000
Magnesium stearate	0.600	1.000	0.600	1.000
Total	60.000	100.000	60.000	100.000

Component	mg/ tablet	%/ tablet	mg/ tablet	%/ tablet
Active ingredient	10.000	1.667	10.000	2.222
Dibasic calciumphosphate, anhydrous	464.000	77.333	344.000	76.788
Low-substituted hydroxypropylcellulose	120.000	20.000	90.000	20.000
Magnesium stearate	6.000	1.000	6.000	1.000
Total	600.000	100.000	450.000	100.000

5

Example 3 - Tablet formulation

Copovidone is dissolved in purified water at ambient temperature to produce a granulation liquid. An active DPP IV inhibitor ingredient with a primary amino group, mannitol and part of the pregelatinized starch are blended in a suitable mixer, to

10 produce a pre-mix. The pre-mix is moistened with the granulation liquid and subsequently granulated. The moist granulate is optionally sieved through a sieve with a mesh size of 1.6-3.0 mm. The granulate is dried at 55 °C in a suitable dryer to a residual moisture content corresponding to 2-5 % loss on drying. The dried granulate is sieved through a sieve with a mesh size of 1.0 mm. The granulate is

15 blended with part of the pregelatinized starch in a suitable mixer. Magnesium stearate is added to this blend after passing through a 1.0 mm sieve for delumping.

Subsequently the final blend is produced by final blending in a suitable mixer and compressed into tablets. The following tablet composition can be obtained:

Component	mg/tablet	%/tablet
Active ingredient	10.000	1.667
Pregelatinized starch	210.000	35.000
Mannitol	236.000	39.333
Copovidone	18.000	3.000
Total (granulate)	474.000	79.000
Pregelatinized starch	120.000	20.000
Magnesium stearate	6.000	1.000
Total	600.000	100.000

5

Example 4 - Coated tablet formulation

Copovidone is dissolved in purified water at ambient temperature to produce a granulation liquid. An active DPP IV inhibitor ingredient with a primary amino group, mannitol, pregelatinized starch and corn starch are blended in a suitable mixer to produce the pre-mix. The pre-mix is moistened with the granulation liquid and subsequently granulated using a high shear mixer. The moist granulate is optionally sieved through a sieve with a mesh size of 1.6-3.0 mm. The granulate is dried at about 60 °C in a fluid bed dryer until a loss on the drying value of 2-4 % is obtained. The Final Blend is compressed into tablet cores.

10

15

Hydroxypropyl methylcellulose, polyethylene glycol, talc, titanium dioxide and iron oxide are suspended in purified water in a suitable mixer at ambient temperature to produce a coating suspension. The tablet cores are coated with the coating suspension to a weight gain of about 3 % to produce film-coated tablets. The following tablet compositions can be obtained:

20

24

Component	mg	mg	mg	mg	mg
Active ingredient	0.500	1.000	2.500	5.000	10.000
Mannitol	67.450	66.950	65.450	130.900	125.900
Pregelatinized starch	9.000	9.000	9.000	18.000	18.000
Corn starch	9.000	9.000	9.000	18.000	18.000
Copovidone	2.700	2.700	2.700	5.400	5.400
Magnesium stearate	1.350	1.350	1.350	2.700	2.700
Total Mass (tablet core)	90.000	90.000	90.000	180.000	180.000
HPMC	1.500	1.500	1.500	2.500	2.500
PEG	0.150	0.150	0.150	0.250	0.250
Titanium dioxide	0.750	0.750	0.750	1.250	1.250
Talc	0.525	0.525	0.525	0.875	0.875
Iron oxide, yellow	0.075	0.075	0.075	0.125	0.125
Total Mass (coated tablet)	93.000	93.000	93.000	185.000	185.000

Example 5 - Tablet formulation

Copovidone is dissolved in purified water at ambient temperature to produce a granulation liquid. An active DPP IV inhibitor ingredient with a primary amino group, mannitol and pregelatinized starch are blended in a suitable mixer to produce a pre-mix. The pre-mix is moistened with the granulation liquid and subsequently granulated. The moist granulate is optionally sieved through a suitable sieve. The granulate is dried at about 50 °C in a suitable dryer until a loss on drying value of 3-5% is obtained. The dried granulate is sieved through a sieve with a mesh size of 1.0 mm.

Magnesium stearate is passed through a 1.0 mm sieve and added to the granulate. Subsequently the final blend is produced by final blending in a suitable blender and the final blend is compressed into tablets. The following tablet compositions can be obtained:

Component	mg	mg	mg	mg	mg
Active ingredient	0.500	1.000	2.500	5.000	10.000
Mannitol	27.500	27.000	67.500	135.000	130.000
Pregelatinized starch	20.000	20.000	50.000	100.000	100.000
Copovidone	1.500	1.500	3.750	7.500	7.500
Magnesium stearate	0.500	0.500	1.250	2.500	2.500
Total tablet mass	50.000	50.000	125.000	250.000	250.000

Example 6 - Tablet formulation variants

5 Copovidone is dissolved in purified water at ambient temperature to produce a granulation liquid. An active DPP IV inhibitor ingredient with a primary amino group and a part of mannitol, pregelatinized starch and corn starch are blended in a suitable mixer, to produce a pre-mix. The pre-mix is moistened with the granulation liquid and subsequently granulated. The moist granulate is sieved through a suitable
10 sieve. The granulate is dried at about 60 °C inlet air temperature in a fluid bed dryer until a loss on drying value of 1-4 % is obtained. The dried granulate is sieved through a sieve with a mesh size of 1.0 mm.

Magnesium stearate is passed through a sieve for delumping and added to the
15 granulate. Additionally the remaining part of the exipients are added extragranular at this process step. Subsequently the final blend is produced by final blending in a suitable blender and compressed into tablet cores.

Hydroxypropyl methylcellulose, polyethylene glycol, talc, titanium dioxide and iron
20 oxide are suspended in purified water in a suitable mixer at ambient temperature to produce a coating suspension. The tablet cores are coated with the coating suspension to a weight gain of about 3 % to produce film-coated tablets. The following formulation variants can be obtained:

Example 6.1 - Formulation variants with extragranular excipients

Component	Formulation E		Formulation F	
	mg/Tablet	%/Tablet	mg/Tablet	%/Tablet
Active ingredient	1.000	1.111	1.000	1.111
Mannitol	23.300	25.889	66.950	74.389
Pregelatinized starch	4.500	5.000	4.500	5.000
Corn starch	4.500	5.000	4.500	5.000
Copovidone	1.350	1.500	2.700	3.000
Total (granulate)	34.650	38.500	79.650	88.500
Corn starch	4.500	5.000	4.500	5.000
Pregelatinized starch	4.500	5.000	4.500	5.000
Mannitol	45.000	50.000		
Magnesium stearate	1.350	1.500	1.350	1.500
Total (tablet core)	90.000	100.000	90.000	100.000

Example 6.2 - Formulation variants with additional extragranular disintegrant

Component	mg	mg	mg	mg	mg
Active ingredient	0.500	1.000	2.500	5.000	10.000
Mannitol	67.450	66.950	65.450	130.900	125.900
Pregelatinized starch	9.000	9.000	9.000	18.000	18.000
Corn starch	9.000	9.000	9.000	18.000	18.000
Copovidone	2.700	2.700	2.700	5.400	5.400
Total Mass (granulate)	88.650	88.650	88.650	177.300	177.300
Magnesium stearate	1.350	1.350	1.350	2.700	2.700
Crospovidone	2.000	2.000	2.000	4.000	4.000
Total Mass (tablet core)	92.000	92.000	92.000	184.000	184.000
HPMC	1.500	1.500	1.500	2.500	2.500
PEG	0.150	0.150	0.150	0.250	0.250
Titanium dioxide	0.750	0.750	0.750	1.250	1.250
Talc	0.525	0.525	0.525	0.875	0.875
Iron oxide, yellow	0.075	0.075	0.075	0.125	0.125
Total Mass (coated tablet)	95.000	95.000	95.000	189.000	189.000

Example 6.3 - High dose formulations D

Component	mg/tablet	%/tablet	mg/tablet	%/tablet
Active ingredient	25.000	27.778	50.000	27.778
Mannitol	40.700	45.222	81.400	45.222
Pregelatinized starch	9.000	10.000	18.000	10.000
Corn starch	9.000	10.000	18.000	10.000
Copovidone	2.700	3.000	5.400	3.000
Total (granulate)	86.400	96.000	172.800	96.000
Crospovidone	2.700	3.000	5.400	3.000
Magnesium stearate	0.900	1.000	1.800	1.000
Total (tablet core)	90.000	100.000	180.000	100.000
Hydroxypropyl methylcellulose	1.500	1.667	2.500	1.389
Polyethylene glycol	0.150	0.167	0.250	0.139
Titanium dioxide	0.750	0.833	1.250	0.694
Talcum	0.525	0.583	0.875	0.486
Iron oxide yellow	0.075	0.083	0.125	0.069
Total (film-coated tablet)	93.000	103.333	185.000	102.778

- 18 -

We claim:

1. A pharmaceutical composition comprising as an active ingredient a DPP IV inhibitor compound with an amino group or a salt thereof, a first diluent, a
5 second diluent, a binder, a disintegrant and a lubricant.
2. The pharmaceutical composition of claim 1 comprising an additional disintegrant.
- 10 3. The pharmaceutical composition of claims 1 or 2 comprising an additional glidant.
4. The pharmaceutical composition of claim 1, wherein the diluent is cellulose powder, dibasic calciumphosphate anhydrous, dibasic calciumphosphate dihydrate, erythritol, low substituted hydroxypropyl cellulose, mannitol,
15 pregelatinized starch or xylitol,
5. The pharmaceutical composition of claim 1, wherein the lubricant is talc, polyethyleneglycol, calcium behenate, calcium stearate, hydrogenated castor oil or Magnesium stearate.
20
6. The pharmaceutical composition of claim 2, wherein the binder is copovidone (copolymerisates of vinylpyrrolidon with other vinylderivates), hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), hydroxypropylcellulose (HPC) or polyvinylpyrrolidon
25 (Povidone).
7. The pharmaceutical composition of claim 1, wherein the disintegrant is corn starch.
- 30 8. The pharmaceutical composition of claim 2, wherein the additional disintegrant is crospovidone.

9. The pharmaceutical composition of claim 1, wherein the optional glidant is colloidal silicon dioxide.
10. The pharmaceutical composition of claim 1 wherein the first diluent is mannitol, the second diluent is pregelatinized starch, the binder is copovidone, the disintegrant is corn starch, and the lubricant is magnesium stearate.
11. The pharmaceutical composition of claim 1 comprising
- | | |
|----------|-------------------|
| 0.5-20 % | active ingredient |
| 40-88 % | diluent 1, |
| 3-40 % | diluent 2, |
| 1-5 % | binder, |
| 5-15 % | disintegrant, and |
| 0.1-4 % | lubricant |
12. The pharmaceutical composition of claim 1 comprising
- | | |
|---------|-------------------|
| 0.5-7 % | active ingredient |
| 50-75 % | diluent 1, |
| 5-15 % | diluent 2, |
| 2-4 % | binder, |
| 8-12 % | disintegrant, and |
| 0.5-2 % | lubricant |
13. A pharmaceutical composition according to claim 1 in the dosage form of a capsule, a tablet or a film-coated tablet.
14. The pharmaceutical composition of claim 13 comprising 2-4 % film coat.
15. The pharmaceutical composition of claim 1 wherein the film coat comprises a film-forming agent, a plasticizer, a glidant and optionally one or more pigments.

- 20 -

16. The pharmaceutical composition of claim 15 wherein the film coat comprises hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), polyethylene glycol (PEG), talc, titanium dioxide and iron oxide.
- 5 17. A process for the preparation of a pharmaceutical composition according to claim 1 comprising
- a. dissolving a binder in a solvent to produce a granulation liquid;
 - b. blending a DPP-IV inhibitor, a diluent, and a disintegrant to produce a pre-mix;
 - 10 c. moistening the pre-mix with the granulation liquid and subsequently granulating the moistened pre-mix;
 - d. optionally sieving the granulated pre-mix through a sieve with a mesh size of at least 1.0 mm;
 - e. drying the granulate at about 40-75°C until the desired loss on drying
15 value in the range of 1-5 % is obtained;
 - f. sieving the dried granulate through a sieve with a mesh size of at least 0.6 mm;
 - g. adding lubricant to the granulate for final blending.
- 20 18. The process according to claim 17 further comprising
- h. compressing the final blend into tablet cores;
 - i. preparing a coating suspension;
 - j. coating the tablet cores with the coating suspension to a weight gain of about 2-4 % to produce film-coated tablets.
- 25 19. The process according to claim 17, wherein part of the excipients are added extragranular prior to the final blending of step g.
- 30 20. The process according to claim 17, wherein the granulate produced in steps a-e is produced in a one pot high shear granulation process and subsequent drying in a one pot granulator.

- 1 -

Formulaciones de inhibidores de DPP IV

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas de inhibidores de DPP IV seleccionados, a su preparación y a su uso para tratar dolencias médicas seleccionadas.

La enzima DPP-IV (dipeptidil peptidasa IV), también conocida como CD26, es una serina proteasa conocida por llevar a la escisión de un dipéptido del extremo N-terminal de un número de proteínas que poseen en su extremo N-terminal un resto prolina o alanina. Debido a esta propiedad, los inhibidores de DPP-IV interfieren en el nivel plasmático de péptidos bioactivos, incluido el péptido GLP-1, y se consideran como fármacos prometedores para el tratamiento de la diabetes mellitus.

En intentos de preparar composiciones farmacéuticas de inhibidores de DPP-IV seleccionados, se ha observado que los inhibidores de DPP-IV con un grupo amino primario o secundario presentan incompatibilidades, problemas de degradación o problemas de extracción con un número de excipientes habituales, tales como celulosa microcristalina, almidón glicolato de sodio, croscarmelosa de sodio, ácido tartárico, ácido cítrico, glucosa, fructosa, sacarosa, lactosa y maltodextrinas. Si bien los compuestos son en sí mismos muy estables, reaccionan con muchos excipientes usados en formas sólidas de dosificación y con impurezas de excipientes, especialmente en el contacto estrecho proporcionado en comprimidos y en altas proporciones excipiente/fármaco. El grupo amino parece reaccionar con azúcares reductores y con otros grupos carbonílicos reactivos, así como con grupos funcionales ácido carboxílico formados, por ejemplo, en la superficie de la celulosa microcristalina por oxidación. Estas dificultades imprevistas se observan principalmente en las gamas de dosificación bajas que se requieren debido a la potencia sorprendente de los inhibidores seleccionados. Así, se requieren composiciones farmacéuticas para resolver estos problemas técnicos asociados con la inesperada potencia de los compuestos inhibidores de DPP-IV seleccionados.

Una composición farmacéutica según la presente invención se destina al tratamiento de pacientes de diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2 para conseguir el control glicémico, y comprende un inhibidor de DPP-IV con un grupo amino, especialmente un grupo amino libre o primario, como ingrediente activo, un primero y un segundo diluyentes, un aglutinante, un disgregante y un lubricante. Un disgregante adicional y un agente deslizante adicional constituyen una opción adicional. Adicionalmente, las

composiciones se pueden usar para tratar artritis reumatoide, obesidad y osteoporosis, así como para el soporte de trasplantes alogénicos.

5 Diluyentes adecuados para una composición farmacéutica según la invención son celulosa en polvo, fosfato de calcio dibásico anhidro, fosfato de calcio dibásico dihidratado, eritritol, hidroxipropil celulosa de baja sustitución, manitol, almidón prege-
latinizado o xilitol. Entre esos diluyentes, los preferidos son manitol y almidón pregela-
tinizado.

10 Los diluyentes preferidos como segundo diluyente son los diluyentes almidón pregelatinizado e hidroxipropil celulosa de baja sustitución (L-HPC) anteriormente mencionados, que presentan propiedades aglutinantes adicionales.

Los lubricantes adecuados para una composición farmacéutica según la inven-
ción son talco, poli(etilenglicol), behenato de calcio, estearato de calcio, aceite de rici-
no hidrogenado o estearato de magnesio. El lubricante preferido es el estearato de
magnesio.

15 Los aglutinantes adecuados para una composición farmacéutica según la in-
vención son copovidona (copolimerizados de vinil pirrolidona con otros vinilderivados),
hidroxipropil metil celulosa (HPMC), hidroxipropil celulosa (HPC), poli(vinil pirrolidona)
(povidona), almidón pregelatinizado e hidroxipropil celulosa de baja sustitución (L-
HPC), prefiriéndose copovidona y almidón pregelatinizado.

20 Los aglutinantes almidón pregelatinizado y L-HPC anteriormente mencionados
presentan propiedades diluyentes y disgregantes adicionales y pueden también usarse
como segundo diluyente o disgregante.

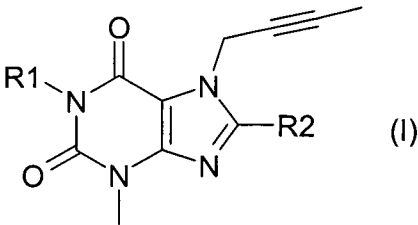
25 Los disgregantes adecuados para una composición farmacéutica según la pre-
sente invención son almidón de maíz, crospovidona, hidroxipropil celulosa de baja sus-
titución (L-HPC) o almidón pregelatinizado, prefiriéndose el almidón de maíz.

Como agente deslizante opcional puede usarse dióxido de silicio coloidal.

30 Una composición a modo de ejemplo según la presente invención comprende
el diluyente manitol, almidón pregelatinizado como diluyente con propiedades agluti-
nantes adicionales, el aglutinante copovidona, el disgregante almidón de maíz y estea-
rato de magnesio como lubricante.

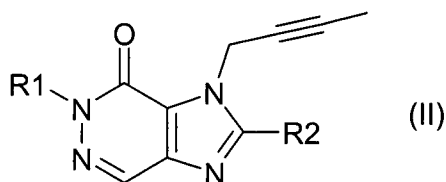
Las formas de dosificación preparadas con composiciones farmacéuticas se-
gún la presente invención contienen ingredientes activos en el intervalo de dosificación
de 0,1-100 mg. Las dosificaciones preferidas son 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg, 5 mg y 10 mg.

- Las composiciones farmacéuticas típicas comprenden (% en peso)
- 0,5-20 % ingrediente activo
 - 40-88 % diluyente 1,
 - 3-40 % diluyente 2,
 - 1-5 % aglutinante,
 - 5-15 % disgregante, y
 - 0,1-4 % lubricante
- Las composiciones farmacéuticas preferidas comprenden (% en peso)
- 0,5-7 % ingrediente activo
 - 50-75 % diluyente 1,
 - 5-15 % diluyente 2,
 - 2-4 % aglutinante,
 - 8-12 % disgregante, y
 - 0,5-2 % lubricante
- Las composiciones farmacéuticas según la invención se destinan a uso oral y se pueden usar en las formas de dosificación de cápsulas, comprimidos o comprimidos revestidos por película. Típicamente, la película del revestimiento representa un 2-4%, preferiblemente 3%, de la composición, comprendiendo un agente formador de la película, un plastificante, un deslizante y opcionalmente uno o más pigmentos. A modo de ejemplo, una composición de revestimiento puede comprender hidroxipropil metil celulosa (HPMC), poli(etilenglicol) (PEG), talco, dióxido de titanio y opcionalmente óxido de hierro.
- Los ingredientes activos preferidos en el contexto de la presente invención son inhibidores de DPP-IV con un grupo amino primario y sales de los mismos, tales como cualquier inhibidor de DPP-IV y sales de los mismos definidos por la fórmula (I)



o la fórmula (II)

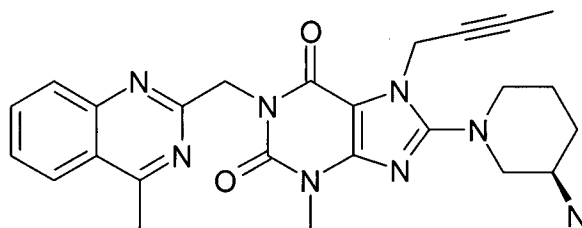
- 4 -



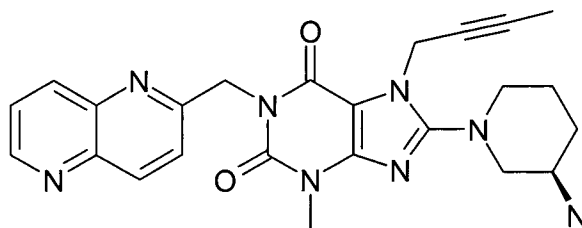
en las que **R1** es ([1,5]naftiridin-2-il)metilo, (quinazolin-2-il)metilo, (quinoxalin-6-il)metilo, (4-metil-quinazolin-2-il)metilo, 2-Ciano-bencilo, (3-ciano-quinolin-2-il)metilo, 5 (3-ciano-piridin-2-il)metilo, (4-metil-pirimidin-2-il)metilo ó (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)metilo, y **R2** es 3-(*R*)-amino-piperidin-1-ilo, (2-amino-2-metil-propil)-metilamino ó (2-(*S*)-amino-propil)-metilamino.

Los compuestos inhibidores de DPP IV preferidos son los compuestos siguientes y las sales de los mismos:

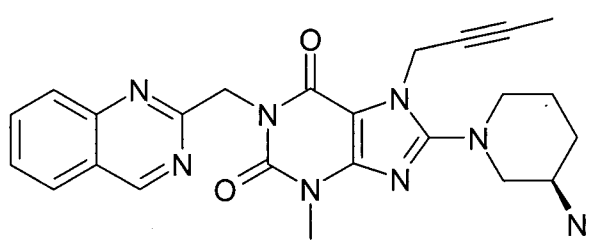
- 10 • 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-il)-xantina (comparar con WO 2004/018468, ejemplo 2(142)):



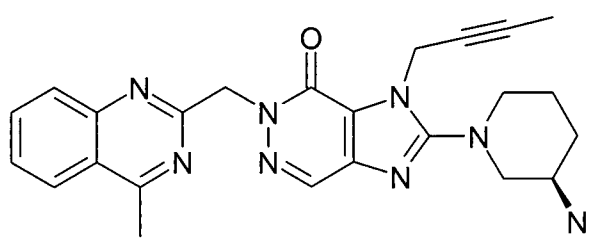
- 15 • 1-[[[1,5]naftiridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (comparar con WO 2004/018468, ejemplo 2(252)):



- 1-[(quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (comparar con WO 2004/018468, ejemplo 2(80)):

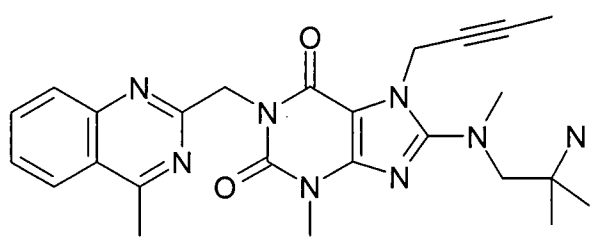


- 5
- 2-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-yn-1-yl)-5-(4-metil-quinazolin-2-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona (comparar con WO 2004/050658, ejemplo 136):

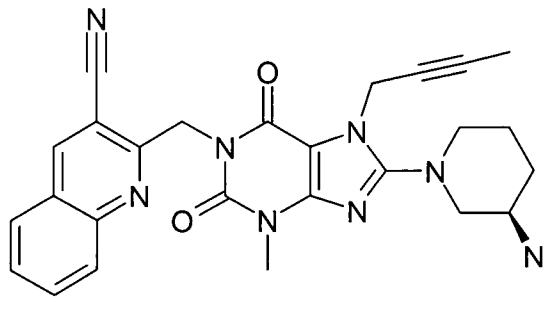


10

- 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(2-amino-2-metil-propil)-metilamino]-xantina (comparar con WO 2006/029769, ejemplo 2(1)):

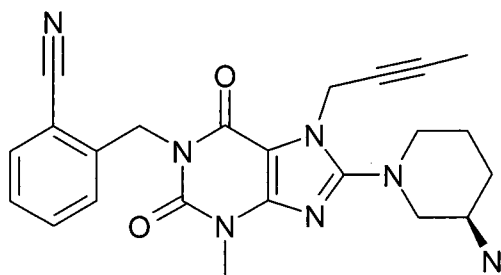


- 1-[(3-ciano-quinolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (comparar con WO 2005/085246, ejemplo 1(30)):

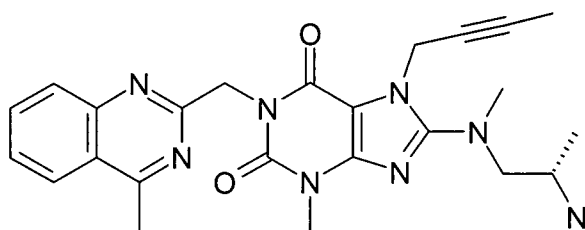


- 6 -

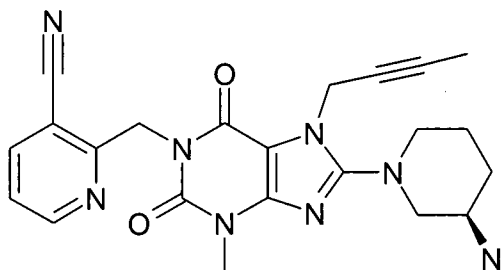
- 1-(2-ciano-bencil)-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (comparar con WO 2005/085246, ejemplo 1(39)):



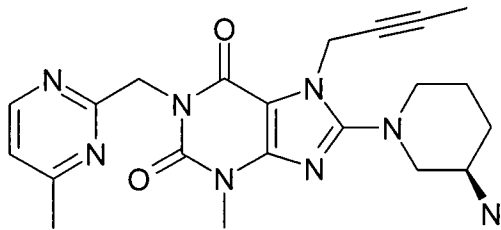
- 5
- 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(*S*)-(2-amino-propil)-metilamino]-xantina (comparar con WO 2006/029769, ejemplo 2(4)):



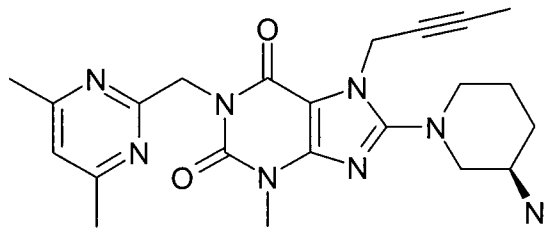
- 10
- 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (comparar con WO 2005/085246, ejemplo 1(52)):



- 1-[(4-metil-pirimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (comparar con WO 2005/085246, ejemplo 1(81)):

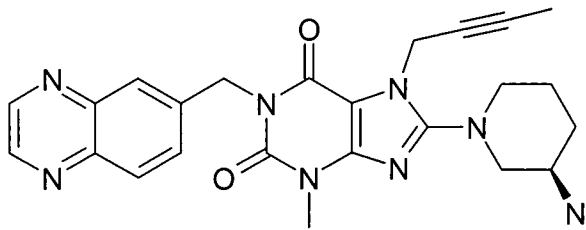


- 1-[(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (comparar con WO 2005/085246, ejemplo 1(82)):



5

- 1-[(quinoxalin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (comparar con WO 2005/085246, ejemplo 1(83)):



10

Para preparar composiciones según la invención, puede prepararse un granulado mediante un proceso de granulación por vía húmeda. Métodos alternativos para la granulación del ingrediente activo y los excipientes con un líquido de granulación son granulación en lecho fluido o granulación en recipiente.

15

En el proceso de granulación por vía húmeda el líquido de granulación es un disolvente, tal como agua, etanol, metanol, isopropanol o acetona, siendo preferiblemente agua purificada, y contiene un aglutinante, tal como copovidona. El disolvente es un componente volátil, que no permanece en el producto final. El ingrediente activo y los otros excipientes, con excepción del lubricante, se premezclan y se granulan con

20

el líquido acuoso de granulación mediante el uso de una granuladora de alto cizalla-

- 8 -

miento. A la etapa de granulación por vía húmeda le sigue una etapa opcional de tamizado por vía húmeda, seguida del secado y tamizado en seco de los gránulos. Puede usarse entonces para el secado, por ejemplo, un secador de lecho fluido.

5 Los gránulos secos se tamizan a través de un tamiz apropiado. Después de la adición de los otros excipientes, con excepción del lubricante, la mezcla se mixtura en una mezcladora convencional adecuada, tal como una mezcladora de caída libre, a lo que le sigue la adición del lubricante, tal como estearato de magnesio, y el mezclado final en la mezcladora.

10 Así, a modo de ejemplo, un proceso de granulación por vía húmeda para la preparación de una composición farmacéutica según la presente invención, comprende

- a. disolver un aglutinante, tal como copovidona, en un disolvente, tal como agua purificada, a temperatura ambiente, para producir el líquido de granulación;
- b. mezclar un inhibidor de DPP-IV, un diluyente y un disgregante en una
15 mezcladora adecuada, para producir una premezcla;
- c. humedecer la premezcla con el líquido de granulación y subsiguientemente granular la premezcla húmeda en, por ejemplo, una mezcladora de alto cizallamiento;
- d. opcionalmente, tamizar la premezcla granulada a través de un tamiz con
20 un tamaño de malla de al menos 1,0 mm y preferiblemente de 3 mm;
- e. secar el granulado a una temperatura de entrada del aire de aproximadamente 40-75°C y preferiblemente de 55-65°C en, por ejemplo, un secador de lecho fluido, hasta obtener la pérdida deseada en el valor de secado, comprendida en el intervalo de 1-5%;
- 25 f. retirar los grumos del granulado seco mediante, por ejemplo, el tamizado a través de un tamiz con un tamaño de malla de 0,6 mm-1,6 mm, preferiblemente de 1,0 mm; y
- g. añadir al granulado un lubricante, preferiblemente tamizado, para efectuar el mezclado final en, por ejemplo, una cuba mezcladora.

30 En un proceso alternativo, una parte de los excipientes, tal como una parte del disgregante (por ejemplo, almidón de maíz) o del diluyente (por ejemplo, almidón pregelatinizado), o un disgregante adicional (crospovidona), puede añadirse de modo extragranular, previamente al mezclado final de la etapa g.

- 9 -

En otra versión alternativa del proceso, el granulado producido en la etapas a a e se produce en el recipiente usado en el proceso de granulación de alto cizallamiento y subsiguientemente se seca en el recipiente de una granuladora.

5 Para la preparación de cápsulas, la mezcla final se dispone posteriormente en cápsulas.

Para la preparación de comprimidos o de núcleos de comprimidos, la mezcla final se comprime posteriormente en comprimidos del peso elegido del núcleo del comprimido y con tamaño y resistencia al impacto adecuados, mediante el uso de una prensa de comprimidos apropiada.

10 Para la preparación de comprimidos revestidos por una película, se prepara una suspensión de revestimiento y los núcleos comprimidos de los comprimidos se revisten con la suspensión de revestimiento hasta ganar un peso de aproximadamente 2-4%, preferiblemente aproximadamente 3%, mediante el uso de una revestidora estándar de películas. El disolvente del revestimiento en película es un componente volátil, que no permanece en el producto final. Para reducir la cantidad requerida de lubricante en los comprimidos, una opción es usar un sistema de lubricación externo.

15

Ejemplos

20 Ejemplo 1 - **Formulación para compresión directa**

Se mezclan en una mezcladora de alto cizallamiento un ingrediente activo inhibidor de DPP IV con un grupo amino primario y todos los otros excipientes, con excepción del estearato de magnesio. Esta premezcla se tamiza a través de un tamiz de 1 mm. Después de la adición del estearato de magnesio, la premezcla se mezcla en una mezcladora de caída libre para producir la mezcla final. La mezcla final se comprime en comprimidos mediante el uso de una prensa de comprimidos adecuada. Pueden obtenerse las siguientes composiciones:

25

Componente	mg/ comprimido	%/ comprimido	mg/ comprimido	%/ comprimido
Ingrediente activo	1,000	2,000	2,500	2,000
Manitol	43,250	86,500	108,125	86,500
Almidón pregelatinizado	5,000	10,000	12,500	10,000
Estearato de magnesio	0,750	1,500	1,875	1,500
Total	50,000	100,000	125,000	100,000

Componente	mg/ comprimido	%/ comprimido	mg/ comprimido	%/ comprimido
Ingrediente activo	5,000	2,000	10,000	2,000
Manitol	216,250	86,500	432,500	86,500
Almidón pregelatinizado	25,000	10,000	50,000	10,000
Estearato de magnesio	3,750	1,500	7,500	1,500
Total	250,000	100,000	500,000	100,000

Ejemplo 2 - **Formulación alternativa para compresión directa**

- 5
- Se mezclan en una mezcladora de alto cizallamiento un ingrediente activo inhibidor de DPP IV con un grupo amino primario y todos los otros excipientes, con excepción del estearato de magnesio. Esta premezcla se tamiza a través de un tamiz de 1 mm. Después de la adición del estearato de magnesio, la premezcla se mezcla en una mezcladora de caída libre para producir la mezcla final. La mezcla final se comprime en comprimidos mediante el uso de una prensa de comprimidos adecuada. Pueden obtenerse las siguientes composiciones:
- 10

Componente	mg/ comprimido	%/ comprimido	mg/ comprimido	%/ comprimido
Ingrediente activo	1,000	1,667	0,500	0,833
Fosfato cálcico dibásico, Anhidro	46,400	77,333	46,900	78,177
Hidroxipropil celulosa de baja sustitución	12,000	20,000	12,000	20,000
Estearato de magnesio	0,600	1,000	0,600	1,000
Total	60,000	100,000	60,000	100,000

Componente	mg/ comprimido	%/ comprimido	mg/ comprimido	%/ comprimido
Ingrediente activo	10,000	1,667	10,000	2,222
Fosfato cálcico dibásico, Anhidro	464,000	77,333	344,000	76,788
Hidroxipropil celulosa de baja sustitución	120,000	20,000	90,000	20,000
Estearato de magnesio	6,000	1,000	6,000	1,000
Total	600,000	100,000	450,000	100,000

5 Ejemplo 3 - **Formulación de los comprimidos**

Se disuelve copovidona en agua purificada a temperatura ambiente para producir el líquido de granulación. Se mezclan en una mezcladora adecuada un ingrediente activo inhibidor de DPP IV con un grupo amino primario, manitol y una parte del almidón pregelatinizado, con objeto de producir la premezcla. Se humedece la premezcla con el líquido de granulación y a continuación se granula. El granulado húmedo se tamiza opcionalmente a través de un tamiz con un tamaño de malla de 1,6-3,0 mm. Se seca el granulado a una temperatura de 55°C en un secador adecuado hasta un contenido residual en humedad correspondiente a una pérdida de 2-5% durante el secado. El granulado seco se tamiza a través de un tamiz con un tamaño de malla de 1,0 mm. Se mezcla el granulado con una parte del almidón pregelatinizado en una mez-

cladora adecuada. Se añade estearato de magnesio a esta mezcla después de su paso a través de un tamiz de 1,0 mm para retirar los grumos. Subsiguientemente, se produce la mezcla final mediante el mezclado final en una mezcladora adecuada y se somete a presión para formar los comprimidos. Puede obtenerse la siguiente composición de comprimidos:

Componente	mg/comprimido	%/comprimido
Ingrediente activo	10,000	1,667
Almidón pregelatinizado	210,000	35,000
Manitol	236,000	39,333
Copovidona	18,000	3,000
Total (granulado)	474,000	79,000
Almidón pregelatinizado	120,000	20,000
Estearato de magnesio	6,000	1,000
Total	600,000	100,000

Ejemplo 4 - **Formulación de comprimidos revestidos**

Se disuelve copovidona en agua purificada a temperatura ambiente para producir el líquido de granulación. Se mezclan en una mezcladora adecuada un ingrediente activo inhibidor de DPP IV con un grupo amino primario, manitol, almidón pregelatinizado y almidón de maíz, con objeto de producir la premezcla. Se humedece la premezcla con el líquido de granulación y a continuación se granula mediante el uso de una mezcladora de alto cizallamiento. El granulado húmedo se tamiza opcionalmente a través de un tamiz con un tamaño de malla de 1,6-3,0 mm. El granulado se seca a una temperatura de aproximadamente 60°C en un secador de lecho fluido hasta obtener una pérdida en el valor de secado de 2-4%. La Mezcla Final se somete a presión para formar los núcleos de los comprimidos.

Para formar la suspensión de revestimiento, se suspenden en agua purificada, en una mezcladora adecuada y a temperatura ambiente, hidroxipropil metil celulosa, poli(etilenglicol), talco, dióxido de titanio y óxido de hierro. Se revisten los núcleos de los comprimidos con la suspensión de revestimiento hasta ganar un peso de aproxi-

madamente 3%, para producir comprimidos revestidos por una película. Pueden obtenerse las siguientes composiciones de comprimidos:

Componente	mg	mg	mg	mg	mg
Ingrediente activo	0,500	1,000	2,500	5,000	10,000
Manitol	67,450	66,950	65,450	130,900	125,900
Almidón pregelatinizado	9,000	9,000	9,000	18,000	18,000
Almidón de maíz	9,000	9,000	9,000	18,000	18,000
Copovidona	2,700	2,700	2,700	5,400	5,400
Estearato de magnesio	1,350	1,350	1,350	2,700	2,700
Masa total (núcleo del comprimido)	90,000	90,000	90,000	180,000	180,000
HPMC	1,500	1,500	1,500	2,500	2,500
PEG	0,150	0,150	0,150	0,250	0,250
Dióxido de titanio	0,750	0,750	0,750	1,250	1,250
Talco	0,525	0,525	0,525	0,875	0,875
Óxido de hierro, amarillo	0,075	0,075	0,075	0,125	0,125
Masa Total (comprimido revestido)	93,000	93,000	93,000	185,000	185,000

5 Ejemplo 5 - Formulación de comprimidos

Se disuelve copovidona en agua purificada a temperatura ambiente para producir el líquido de granulación. Se mezclan en una mezcladora adecuada un ingrediente activo inhibidor de DPP IV con un grupo amino primario, manitol y almidón pregelatinizado, con objeto de producir la premezcla. Se humedece la premezcla con el líquido de granulación y a continuación se granula. El granulado húmedo se tamiza opcionalmente a través de un tamiz adecuado. Se seca el granulado a una temperatura de aproximadamente 50°C en un secador adecuado hasta obtener una pérdida en el valor de secado de 3-5%. El granulado seco se tamiza a través de un tamiz con un tamaño de malla de 1,0 mm.

10

Se pasa estearato de magnesio a través de un tamiz de 1,0 mm y se añade al granulado. Subsiguientemente, se produce la mezcla final mediante el mezclado final en una mezcladora adecuada y la mezcla final se somete a presión para formar los comprimidos. Pueden obtenerse las siguientes composiciones de comprimidos:

5

Componente	mg	mg	mg	mg	mg
Ingrediente activo	0,500	1,000	2,500	5,000	10,000
Manitol	27,500	27,000	67,500	135,000	130,000
Almidón pregelatinizado	20,000	20,000	50,000	100,000	100,000
Copovidona	1,500	1,500	3,750	7,500	7,500
Estearato de magnesio	0,500	0,500	1,250	2,500	2,500
Masa total del comprimido	50,000	50,000	125,000	250,000	250,000

Ejemplo 6 - Variantes de la formulación de los comprimidos

Se disuelve copovidona en agua purificada a temperatura ambiente para producir el líquido de granulación. Se mezclan en una mezcladora adecuada un ingrediente activo inhibidor de DPP IV con un grupo amino primario y una parte del manitol, almidón pregelatinizado y almidón de maíz, con objeto de producir la premezcla. Se humedece la premezcla con el líquido de granulación y a continuación se granula. Se tamiza el granulado húmedo a través de un tamiz adecuado. El granulado se seca a una temperatura de entrada del aire de aproximadamente 60°C en un secador de lecho fluido hasta obtener una pérdida en el valor de secado de 1-4%. El granulado seco se tamiza a través de un tamiz con un tamaño de malla de 1,0 mm.

Se pasa el estearato de magnesio a través de un tamiz para retirar los grumos y se añade al granulado. Adicionalmente, se añade en esta etapa del proceso la parte remanente de los excipientes de modo extragranular. Subsiguientemente, se produce la mezcla final mediante el mezclado final en una mezcladora adecuada y se somete a presión para formar los núcleos de los comprimidos.

Para formar la suspensión de revestimiento, se suspenden en agua purificada, en una mezcladora adecuada y a temperatura ambiente, hidroxipropil metil celulosa, poli(etilenglicol), talco, dióxido de titanio y óxido de hierro. Se revisten los núcleos de

los comprimidos con la suspensión de revestimiento hasta ganar un peso de aproximadamente 3%, para producir comprimidos revestidos por una película. Pueden obtenerse las siguientes variantes de la formulación:

5 Ejemplo 6.1 - Variantes de la formulación con excipientes extragranulares

Componente	Formulación E		Formulación F	
	mg/ Comprimido	%/ Comprimido	mg/ Comprimido	%/ Comprimido
Ingrediente activo	1,000	1,111	1,000	1,111
Manitol	23,300	25,889	66,950	74,389
Almidón pregelatinizado	4,500	5,000	4,500	5,000
Almidón de maíz	4,500	5,000	4,500	5,000
Copovidona	1,350	1,500	2,700	3,000
Total (granulado)	34,650	38,500	79,650	88,500
Almidón de maíz	4,500	5,000	4,500	5,000
Almidón pregelatinizado	4,500	5,000	4,500	5,000
Manitol	45,000	50,000		
Estearato de magnesio	1,350	1,500	1,350	1,500
Total (núcleo del comprimido)	90,000	100,000	90,000	100,000

Ejemplo 6.2 - Variantes de la formulación con un disgregante extragranular adicional

Componente	mg	mg	mg	mg	mg
Ingrediente activo	0,500	1,000	2,500	5,000	10,000
Manitol	67,450	66,950	65,450	130,900	125,900
Almidón pregelatinizado	9,000	9,000	9,000	18,000	18,000
Almidón de maíz	9,000	9,000	9,000	18,000	18,000
Copovidona	2,700	2,700	2,700	5,400	5,400
Masa Total (granulado)	88,650	88,650	88,650	177,300	177,300
Estearato de magnesio	1,350	1,350	1,350	2,700	2,700
Crospovidona	2,000	2,000	2,000	4,000	4,000
Masa total (núcleo del comprimido)	92,000	92,000	92,000	184,000	184,000
HPMC	1,500	1,500	1,500	2,500	2,500
PEG	0,150	0,150	0,150	0,250	0,250
Dióxido de titanio	0,750	0,750	0,750	1,250	1,250
Talco	0,525	0,525	0,525	0,875	0,875
Óxido de hierro, amarillo	0,075	0,075	0,075	0,125	0,125
Masa Total (comprimido revestido)	95,000	95,000	95,000	189,000	189,000

Ejemplo 6.3 - Formulaciones D de dosificación elevada

Componente	mg/ comprimido	%/ comprimido	mg/ comprimido	%/ comprimido
Ingrediente activo	25,000	27,778	50,000	27,778
Manitol	40,700	45,222	81,400	45,222
Almidón pregelatinizado	9,000	10,000	18,000	10,000
Almidón de maíz	9,000	10,000	18,000	10,000
Copovidona	2,700	3,000	5,400	3,000
Total (granulado)	86,400	96,000	172,800	96,000
Crospovidona	2,700	3,000	5,400	3,000
Estearato de magnesio	0,900	1,000	1,800	1,000
Total (núcleo del comprimido)	90,000	100,000	180,000	100,000
Hidroxipropil metil celulosa	1,500	1,667	2,500	1,389
Poli(etileglicol)	0,150	0,167	0,250	0,139
Dióxido de titanio	0,750	0,833	1,250	0,694
Talco	0,525	0,583	0,875	0,486
Óxido de hierro amarillo	0,075	0,083	0,125	0,069
Total (comprimido revestido por película)	93,000	103,333	185,000	102,778

Reivindicaciones:

1. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un compuesto inhibidor de DPP IV con un grupo amino o una sal del mismo, un primer diluyente, un segundo diluyente, un aglutinante, un disgregante y un lubricante.
5
2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende un disgregante adicional.
3. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1 ó 2, que comprende un agente deslizante adicional.
10
4. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el diluyente es celulosa en polvo, fosfato de calcio dibásico anhidro, fosfato de calcio dibásico dihidratado, eritritol, hidroxipropil celulosa de baja sustitución, manitol, almidón prege-
15 latinizado o xilitol.
5. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el lubricante es talco, poli(etilenglicol), behenato de calcio, estearato de calcio, aceite de ricino hidrogenado o estearato de magnesio.
20
6. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, en la que el aglutinante es copovidona (copolimerizados de vinil pirrolidona con otros vinilderivados), hidroxipropil metil celulosa (HPMC), hidroxipropil celulosa (HPC) o poli(vinil pirrolidona) (Povidona).
25
7. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el disgregante es almidón de maíz.
8. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, en la que el disgregante adicional es crospovidona.
30
9. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el agente deslizante opcional es dióxido de silicio coloidal.

50

10. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el primer diluyente es manitol, el segundo diluyente es almidón pregelatinizado, el aglutinante es copovidona, el disgregante es almidón de maíz y el lubricante es estearato de magnesio.
- 5
11. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende
- | | |
|----------|--------------------|
| 0,5-20 % | ingrediente activo |
| 40-88 % | diluyente 1, |
| 3-40 % | diluyente 2, |
| 1-5 % | aglutinante, |
| 5-15 % | disgregante, y |
| 0,1-4 % | lubricante |
- 10
12. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende
- | | |
|---------|--------------------|
| 0,5-7 % | ingrediente activo |
| 50-75 % | diluyente 1, |
| 5-15 % | diluyente 2, |
| 2-4 % | aglutinante, |
| 8-12 % | disgregante, y |
| 0,5-2 % | lubricante |
- 15
- 20
13. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la forma de dosificación de cápsulas, comprimidos o comprimidos revestidos por una película.
- 25
14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, que comprende un 2-4% de película de revestimiento.
15. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la película de revestimiento comprende un agente formador de película, un plastificante, un agente deslizante y opcionalmente uno o más pigmentos.
- 30
16. La composición farmacéutica de la reivindicación 15, en la que la película de revestimiento comprende hidroxipropil metil celulosa (HPMC), poli(etilenglicol) (PEG), talco, dióxido de titanio y óxido de hierro.

- 20 -

17. Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende
- a. disolver un aglutinante en un disolvente para producir un líquido de granulación;
 - 5 b. mezclar un inhibidor de DPP-IV, un diluyente y un disgregante para producir una premezcla;
 - c. humedecer la premezcla con el líquido de granulación y subsiguientemente granular la premezcla humedecida;
 - d. opcionalmente, tamizar la premezcla granulada a través de un
10 tamiz con un tamaño de malla de al menos 1,0 mm;
 - e. secar el granulado a una temperatura de aproximadamente 40-75°C hasta obtener la pérdida deseada en el valor de secado, en el intervalo de 1-5%;
 - f. tamizar el granulado seco a través de un tamiz con un tamaño
15 de malla de al menos 0,6 mm;
 - g. añadir el lubricante al granulado para el mezclado final.
18. El proceso según la reivindicación 17, que adicionalmente comprende
- h. comprimir la mezcla final para formar núcleos de comprimidos;
 - 20 i. preparar una suspensión de revestimiento;
 - j. revestir los núcleos de los comprimidos con la suspensión de revestimiento hasta ganar un peso de aproximadamente 2-4 %, para producir comprimidos revestidos por una película.
- 25 19. El proceso según la reivindicación 17, en el que parte de los excipientes se añaden de modo extragranular, previamente al mezclado final de la etapa g.
20. El proceso según la reivindicación 17, en el que el granulado producido en las etapas a-e se produce en el recipiente utilizado en el proceso de granulación de
30 alto cizallamiento y subsiguientemente se seca en el recipiente de una granuladora.

RESUMEN

FORMULACIONES DE INHIBIDORES DE DPP IV

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas de inhibidores de DPP IV con un grupo amino, a su preparación y a su uso para tratar diabetes mellitus.

10

15

20

25

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2007/054204

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/16 A61K9/32 A61P3/10

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2007/017423 A (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; LOEFFLER BERND MICHAEL [CH]; MACDONALD ALEXAND) 15 February 2007 (2007-02-15) page 38; examples	1-20
X	US 6 548 481 B1 (DEMUTH HANS-ULRICH [DE] ET AL) 15 April 2003 (2003-04-15) column 9	1-20
X	WO 2004/018468 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG; HIMMELSBACH, FRANK; LANGKOP) 4 March 2004 (2004-03-04) cited in the application examples 4-7	1-20
X	EP 1 537 880 A (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) 8 June 2005 (2005-06-08) paragraph [0064]; examples	1-20

☐ 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.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 July 2007

Date of mailing of the international search report

03/08/2007

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

GIMENEZ MIRALLES, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/054204

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007017423	A	15-02-2007	US 2007098781 A1	03-05-2007
US 6548481	B1	15-04-2003	AT 272059 T	15-08-2004
			AT 271869 T	15-08-2004
			AT 289598 T	15-03-2005
			AT 338546 T	15-09-2006
			AT 336248 T	15-09-2006
			AT 231497 T	15-02-2003
			AU 764262 B2	14-08-2003
			AU 4370999 A	13-12-1999
			BR 9910758 A	13-02-2001
			CA 2333603 A1	02-12-1999
			CN 1303381 A	11-07-2001
			CN 1636593 A	13-07-2005
			CN 1637018 A	13-07-2005
			DE 19823831 A1	02-12-1999
			DE 29909208 U1	09-09-1999
			DE 29909210 U1	09-09-1999
			DE 29909211 U1	23-09-1999
			WO 9961431 A1	02-12-1999
			EP 1082314 A1	14-03-2001
			ES 2223981 T3	01-03-2005
			ES 2238641 T3	01-09-2005
			ES 2193709 T3	01-11-2003
			HK 1033316 A1	15-08-2003
			HK 1047887 A1	13-05-2005
			HK 1052708 A1	27-05-2005
			HU 0102001 A2	28-11-2001
			IS 5728 A	24-11-2000
			IS 7763 A	21-03-2005
			IS 7764 A	21-03-2005
			JP 2002516318 T	04-06-2002
			NO 20005994 A	25-01-2001
			NZ 508260 A	30-06-2003
			NZ 525799 A	24-09-2004
			PL 344403 A1	05-11-2001
			PT 1214936 T	31-12-2004
			PT 1304327 T	29-07-2005
			RU 2227800 C2	27-04-2004
			SI 1304327 T1	31-08-2005
WO 2004018468	A	04-03-2004	AU 2003253418 A1	11-03-2004
			BR PI0313648 A	08-05-2007
			CA 2496249 A1	04-03-2004
			CN 1675212 A	28-09-2005
			EP 1532149 A2	25-05-2005
			HR 20050157 A2	31-05-2006
			JP 2006503013 T	26-01-2006
			KR 20050058375 A	16-06-2005
			MX PA05001684 A	19-04-2005
EP 1537880	A	08-06-2005	AU 2003262059 A1	30-04-2004
			WO 2004024184 A1	25-03-2004
			US 2006039974 A1	23-02-2006

EINGANG
A Patente Biberach

25. Feb. 2008

Erledigt:

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2007/054204

Eingang CD Patents

20. Feb. 2008

From the INTERNATIONAL BUREAU

SB	gesehen	erledigt
5		
To:		

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

HAMMANN, Heinz
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & CO. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim
ALLEMAGNE

Date of mailing (day-month-year) 08 February 2008 (08.02.2008)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference P01-2050	
International application No. PCT/EP2007/054204	
International filing date (day-month-year) 30 April 2007 (30.04.2007)	

1. The following indications appeared on record concerning:
☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONALGMBH 55216 Ingelheim Am Rhein Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No. 07351-54-92115	
	Facsimile No. 07351-54-4377	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:
☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONALGMBH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim Am Rhein Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No. 07351-54-92115	
	Facsimile No. 07351-54-4377	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:
☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 89 75	Authorized officer Reyes Rosana e-mail pt05.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 05
---	--

56

EINGANG
A Patente Biberach

25. Feb. 2008

Erledigt:

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2007/054204

Eingang CD Patents

20. Feb. 2008

From the INTERNATIONAL BUREAU

Erledigt:

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

HAMMANN, Heinz
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & CO. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim
ALLEMAGNE

Date of mailing (day month year) 08 February 2008 (08.02.2008)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference P01-2050	
International application No. PCT/EP2007/054204	
International filing date (day month year) 30 April 2007 (30.04.2007)	

1. The following indications appeared on record concerning:
☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address KOHLRAUSCH, Anja 88400 Biberach Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:
☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address KOHLRAUSCH, Anja Fünf Linden 31 88400 BIBERACH Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:
☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Reyes Rosana e-mail pt05.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 05
---	--

57

EINGANG
A Patente Biberach

25. Feb. 2008

Erledigt:

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2007/054204

Eingang CD Patents

20. Feb. 2008

From the INTERNATIONAL BUREAU

SB gesehen ☒ ☐ ☐
To: ☐

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

HAMMANN, Heinz
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & CO. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year)
08 February 2008 (08.02.2008)

Applicant's or agent's file reference
P01-2050

International application No.
PCT/EP2007/054204

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)
30 April 2007 (30.04.2007)

1. The following indications appeared on record concerning:
☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address ROMER, Patrick 88416 Ochsenhausen Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:
☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address ROMER, Patrick Huerblerstrasse 41 88416 Ochsenhausen Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:
☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Reyes Rosana e-mail pt05.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 05
---	--

Facsimile No. +41 22 338 89 75
Form PCT/IB/306 (October 2005)

1/DJSHR3N90

EINGANG
A Patente Biberach
25. Feb. 2008
Erledigt:

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2007/054204

Eingang CD Patents
20. Feb. 2008
From the
SP gesehen erledigt
To:

INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

HAMMANN, Heinz
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & CO. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim
ALLEMAGNE

Date of mailing (day-month-year) 08 February 2008 (08.02.2008)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference P01-2050	
International application No. PCT/EP2007/054204	International filing date (day-month-year) 30 April 2007 (30.04.2007)

1. The following indications appeared on record concerning:

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

Name and Address SEIFFERT, Gerd 88471 Laupheim Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address SEIFFERT, Gerd Jeidhardtstrasse 50 88471 Laupheim Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

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

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 89 75	Authorized officer Reyes Rosana e-mail pt05.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 05
---	--

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-117644- -00000-0000

Fecha: 2008-11-05 08:58:36 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 60

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 85,030
FECHA : OCTUBRE 28 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	92992200	27/10/2008	38,955,000.00

***** CONCEPTO *****

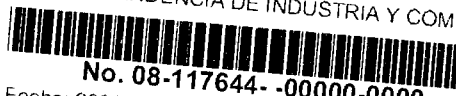
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
TOTAL :			\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

Cdo

09255-841-111-9



No. 08-117644- -00000-0000

Fecha: 2008-11-05 08:58:36

Dep. 2020 NUECREACIONI

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 60

io
IA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Sandra Rodríguez
Firma Responsable

Fecha Nov. 5-08

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