



CSA716338



Organización y
Digitalización CSA Ltda

QF
on
R6T

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

09-8875

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: FORMULACIONES DE COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN INMEDIATA
DE UN ANTAGONISTA DEL RECEPTOR DE TROMBINA

SOLICITANTE: SCHERING CORPORATION

DIRECCIÓN: 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 E.U.A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 30 de Enero de 2009

P2008/000240



No. 09-008875- -00000-0000

Fecha: 2009-01-30 17:01:03 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 95**PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****P2008/000240****SOLICITUD DE:**

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)****Nombre:** SCHERING CORPORATION**Dirección:** 2000 Galloping Hill Road,
Kenilworth, NJ 07033-0530 E.U.A.**Nacionalidad o Domicilio:** Estadounidenses
Lugar de Constitución: Estados Unidos**Teléfono:** _____ **Fax:** _____
E-mail: _____**IDENTIFICACIÓN****C.C.** ☐ **NIT** ☐**C.E.** ☐ **Otro** ☐**Cual** _____**Número** _____**REPRESENTANTE
O APODERADO****Nombre:** CARLOS R. OLARTE**Dirección:** World Trade Center, Torre A, Calle
100 No. 8A-37 Piso 10.**Teléfono:** 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com**IDENTIFICACIÓN****C.C.** ☒ **NIT** ☐**C.E.** ☐ **Otro** ☐**Cual** _____**Número** 79.782.747 Btá
TP 74.295**INVENTOR (ES)
(72)****Nombre:** 1) Rajan GUPTA; 2) Suliman CHAWDRY; 3) Srinivas S. DUGGIRALA,
Dirección: 1) 17 Shields Lane, Bridgewater, NJ 08807 E.U.A.; 2) 900
Irving Street, South Plainfield, NJ 07080 E.U.A.; 3) 4 Esposito Lane,
Raritan, NJ 08869 E.U.A.**Nacionalidad o Domicilio:** 1) India; 2 y 3) Estadounidenses

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/US2007/015168 Fecha Junio 29, 2007Publicación Internacional No. WO 2008/005353 Fecha Enero 10, 2008

6

**Título (54) FORMULACIONES DE COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN INMEDIATA
DE UN ANTAGONISTA DEL RECEPTOR DE TROMBINA****Clasificación Internacional (51)** A61K 9/20, A61K 31/4418, A61K 31/444, A61K
31/5377**Prioridad****SI** ☒ **NO** ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Junio 30, 2006

(31) Número de Solicitud

60/817.821

9

Comprobante de pago No. 09-6,737 y 09-6,728**Fecha** Enero 27 de 2009

10

ANEXOS☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 07-033.682

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Bta T.P. 74.295

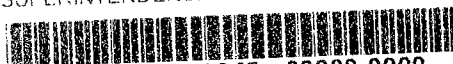
3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 6,737
FECHA : ENERO 27 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-008875- -00000-0000

Fecha: 2009-01-30 17:01:03 Dep. 2020 NUECREACION
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 95

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	20235471	27/01/2009	4,915,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

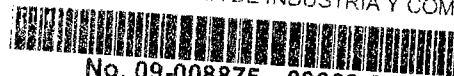
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 6,728
FECHA : ENERO 27 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-008875- -00000-0000

Fecha: 2009-01-30 17:01:03 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 95

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	20235471	27/01/2009	4,915,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
23	50005-01-01	SOLICITUDES	
		*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	575,000.00
		TOTAL :	\$ 575,000.00

SON: QUINIENTOS SETENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del
Ministerio de Justicia de Colombia

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
SCHERING CORPORATION

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
- Este documento Público
2. ha sido firmado por Marguerite La Corte
3. Quien ejerce funciones de Notario público de Nueva Jersey
4. Lleva el sello de Marguerite La Corte Notario

CERTIFICADO

5. En Trenton, Nueva Jersey
6. El 29 de agosto 2003
7. Por John E. McCormac Contador Publico- Tesorero de Nueva Jersey
8. No. A 180345
9. Gran Sello del Estado de Nueva Jersey
10. Firma legible de John M.

PODER DE REPRESENTACIÓN

Bilingüe inglés- español otorgado en Kenilworth, Nueva Jersey,
Estados Unidos, el 7 de agosto de 2003 y firmado por Edward H.
Mazer - Director Juridico senior.

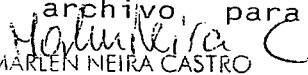
CERTIFICADO NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, fechado el 7 de agosto, 2003 certificando
las funciones de Edward H. Mazer - Director Juridico senior, de
Schering Corporation.

Las certificaciones anteriores se basan en el Poder de
representación fechado el 4 noviembre de 2002.

Sello: Marguerite La Corte- Notario público,
Estado de Nueva Jersey
Su comisión vence el 7 de octubre de 2003.
Sello en alto relieve del Notario Público

Es traducción fiel del inglés, con
confrontación. Bogotá 5 septiembre, 2003.

copia archivo para

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

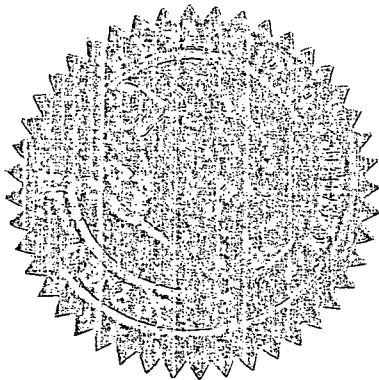
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 29TH DAY OF AUGUST 2003
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A180345
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,
SCHERING CORPORATION

domiciled in

2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0532, U.S.A.

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or Ana Maria Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:


Edward H. Mazer, Senior Legal Director

Date/Fecha:

August 7, 2003

City/Country/Ciudad, País: Kenilworth, New Jersey, U.S.A.

OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date, **August 7, 2003**

The undersigned Notary Public certifies:

1. That **Edward H. Mazer**

of legal age and domiciled in

119 Greenwood Drive, Millburn, New Jersey 07041, U.S.A.

signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as **Senior Legal Director** of **SCHERING CORPORATION**

3. That **SCHERING CORPORATION** having its principal place of business located in **2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530, U.S.A.** is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

Power of Attorney, dated November 4, 2002.

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado

119 Greenwood Drive, Millburn, New Jersey 07041, U.S.A. suscribió el documento que antecede.

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

4. Que

con sede principal ubicada en

2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530, U.S.A. está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

BLIC (Signature):

Marguerite La Corte
Marguerite La Corte
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires October 7, 2003

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 January 2008 (10.01.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/005353 A3

(51) International Patent Classification:

A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/4418 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2007/015168

(22) International Filing Date: 29 June 2007 (29.06.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/817,821 30 June 2006 (30.06.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **SCHERING CORPORATION** [US/US]; 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **GUPTA, Rajan** [IN/US]; 17 Shields Lane, Bridgewater, NJ 08807 (US). **CHAWDRY, Suliman** [US/US]; 900 Irving Street, South Plainfield, NJ 07080 (US). **DUGGIRALA, Srinivas, S.** [US/US]; 4 Esposito Lane, Raritan, NJ 08869 (US).

(74) Agent: **REINHARDT, Gerard, E.**; Schering-Plough Corporation, 2000 Galloping Hill Road, Mail Stop K-6-1 1990, Kenilworth, New Jersey 07033-0530 (US).

(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, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, 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.

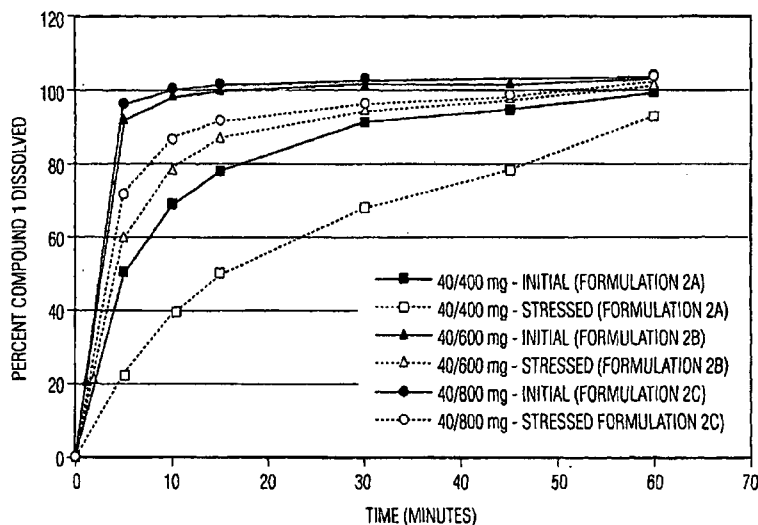
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT,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

Published:

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

(88) Date of publication of the international search report:
26 June 2008

(54) Title: IMMEDIATE-RELEASE TABLET FORMULATIONS OF A THROMBIN RECEPTOR ANTAGONIST



(57) Abstract: Immediate-release formulations for oral administration of a thrombin receptor antagonist are provided. Certain formulations of higher API loading demonstrate sufficient moisture uptake after storage at stressed conditions to retard dissolution. The formulations of the present invention incorporate either lower API loading or elevated disintegrant-to-API ratios, found necessary to achieve disintegration rates required for immediate-release performance.

WO 2008/005353 A3

10

-1-

**IMMEDIATE-RELEASE TABLET FORMULATIONS OF A
THROMBIN RECEPTOR ANTAGONIST**

FIELD OF THE INVENTION

The invention relates to immediate-release tablet formulations for delivery of loading and maintenance doses of a thrombin receptor antagonist.

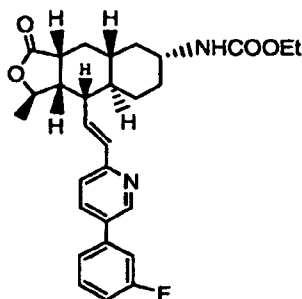
BACKGROUND

Thrombin is known to have a variety of activities in different cell types and thrombin receptors are known to be present in such cell types as human platelets, vascular smooth muscle cells, endothelial cells and fibroblasts. It is therefore possible that thrombin receptor antagonists, also known as protease activated receptor (PAR) antagonists will be useful in the treatment of thrombotic, inflammatory, atherosclerotic and fibroproliferative disorders, as well as other disorders in which thrombin and its receptor play a pathological role.

Thrombin receptor antagonists have been suggested in the literature as being potentially useful in treating a variety of cardiovascular diseases or conditions including, for example, thrombosis, vascular restenosis, deep venous thrombosis, lung embolism, cerebral infarction, heart disease, disseminated intravascular coagulation syndrome, hypertension (Suzuki, Shuichi, PCT Int. Appls. WO 0288092 (2002), WO 0285850 (2002) and WO 0285855 (2002)), arrhythmia, inflammation, angina, stroke, atherosclerosis, ischemic conditions (Zhang, Han-cheng, PCT Int. Appl. WO 0100659 (2001), WO 0100657(2001) and WO 0100656 (2001)).

U.S. Application No. 10/412,982 discloses a specific thrombin receptor antagonist compound identified as Example 2, herein identified as COMPOUND 1. COMPOUND 1 has the following structure:

-2-



COMPOUND 1

COMPOUND 1 exhibits good thrombin receptor antagonist activity (potency) and selectivity, and the bisulfate salt of COMPOUND 1 is currently in
5 development by Schering Corp. A crystalline form of the bisulfate salt of COMPOUND 1 is disclosed in U.S. pat. no. 7,235,567.

The use of a small subset of thrombin receptor antagonists to treat a variety of conditions and diseases is disclosed in U.S. publication no. 04/0192753. The prevention of complications associated with
10 cardiopulmonary bypass surgery by administration of a thrombin receptor antagonist is taught in U.S. application no. 11/613,450. Substituted thrombin receptor antagonists are disclosed in US patent nos. 6,063,847; 6,326,380; and 6,645,987 and U.S. publication nos. 03/0203927; 04/0216437A1; 04/0152736; and 03/0216437. All of the herein cited references are
15 incorporated in their entirety.

It would be beneficial to provide a set of thrombin receptor antagonist immediate-release formulations of acceptable dissolution characteristics, including such formulations of COMPOUND 1. The invention seeks to provide these and other benefits, which will become apparent as the
20 description progresses.



-3-

SUMMARY OF THE INVENTION

In some embodiments, the present invention is directed to a solid
5 pharmaceutical formulation for oral administration comprising COMPOUND 1
or a pharmaceutically acceptable salt thereof and at least one disintegrant,
wherein the amount of COMPOUND 1 is less than about 10% of the weight of
the formulation.

In some embodiments, the formulation is a tablet.

10 In some embodiments, the the amount of COMPOUND 1 is less than
about 7% of the weight of the formulation.

In some embodiments, the ratio of disintegrant to COMPOUND 1 is
between about 0.6 and about 12 on a weight/weight basis. In some
embodiments, the ratio is between about 0.75 and about 1.0. In some
15 embodiments, the ratio is about 0.9. In some embodiments, the ratio is about
2.4.

In some embodiments, the weight of COMPOUND 1 is between about
10 and about 50 mg and the total weight of the formulation is between about
200 and about 1500 mg.

20 In some embodiments, the weight of COMPOUND 1 is about 40 mg
and the total weight of the formulation is between about 400 and about 800
mg.

In some embodiments, the weight of COMPOUND 1 is about 40 mg
and the total weight of the formulation is about 600 mg.

25 In some embodiments, the weight of COMPOUND 1 is between about
0.5 mg and about 10 mg and the total weight of the formulation is between
about 100 mg and 400 mg.

In some embodiments, the weight of COMPOUND 1 is about 2.5 mg
and the total weight of the formulation is about 100 mg.

30 In some embodiments, the COMPOUND 1 is a bisulfate salt.



-4-

In some embodiments, the formulation results in a 30-minute dissolution of at least about 80%. In some embodiments, the formulation results in a 30-minute dissolution of at least about 85%.

In some embodiments, the disintegrant is selected from the group
5 consisting of croscarmellose sodium, starch, sodium starch glycolate, crospovidone and microcrystalline cellulose. In some embodiments, the disintegrant is croscarmellose sodium.

In some embodiments, the formulation further comprises at least one diluent, at least one binder and at least one lubricant. In some embodiments,
10 the diluent is selected from one or more of the group consisting of lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, mannitol, sorbitol, tribasic calcium phosphate, diacidic calcium phosphate, compressible sugar, starch, and calcium sulfate. In some embodiments, the diluent is selected from one or more of the group consisting of lactose monohydrate and microcrystalline
15 cellulose.

In some embodiments, the binder is selected from the group consisting of povidone, acacia, tragacanth, hydroxypropylcellulose, pregelatinized starch, gelatin, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, methylcellulose, sugar solutions, such as sucrose and sorbitol, and
20 ethylcellulose. In some embodiments, the binder is povidone.

In some embodiments, the lubricant is selected from the group consisting of magnesium stearate, stearic acid and talc. In some embodiments, the lubricant is magnesium stearate.

In some embodiments, the formulation comprises about 40 mg of
25 Compound 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof and at least about 5 wt percent of a disintegrant. In some embodiments, the total weight of said formulation is between about 100 mg and about 1000 mg. In some embodiments, the total weight of said formulation is about 600 mg.

In some embodiments, the formulation is a tablet.

30

-5-

In some embodiments, the formulation comprises:

<u>Ingredient</u>	<u>Amount (mg)</u>
COMPOUND 1 Bisulfate	40
Lactose Monohydrate	383
5 Microcrystalline Cellulose	120
Croscarmellose Sodium	36
Povidone	18
Magnesium Stearate	3.

- 10 In some embodiments, the formulation comprises about 2.5 mg of Compound 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof and at least about 5 weight percent of a disintegrant. In some embodiments, the total weight of said formulation is between about 50 mg and about 400 mg. In some embodiments, the total weight of said formulation is about 100 mg.

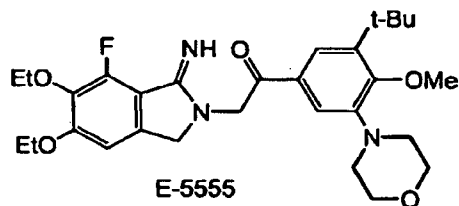
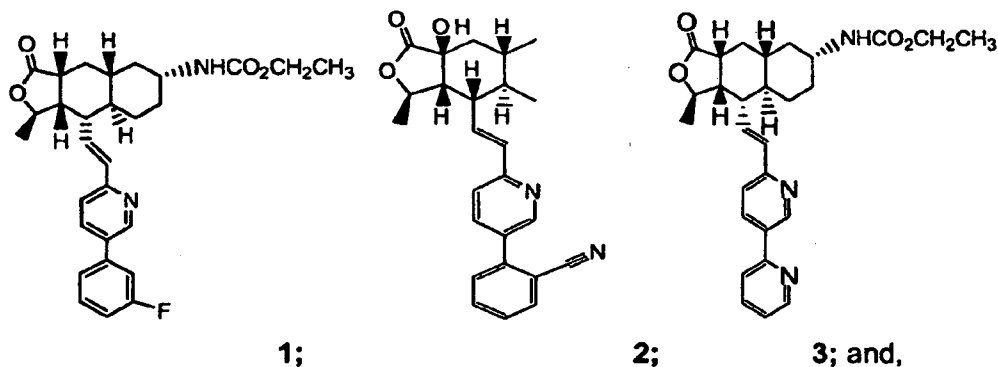
- 15 In some embodiments, the formulation comprises:

<u>Ingredient</u>	<u>Amount (mg)</u>
COMPOUND 1 Bisulfate	2.5
Lactose Monohydrate	68
Microcrystalline Cellulose	20
20 Croscarmellose Sodium	6
Povidone	3
Magnesium Stearate	0.5.

- 25 In some embodiments, the invention is directed to methods of treating acute coronary syndrome or peripheral arterial disease, or of treating a patient in need of secondary prevention by orally administering to a patient in need of such treating the pharmaceutical formulation.

- 30 In some embodiments, the invention is directed to an immediate-release tablet formulation of a thrombin receptor antagonist that results in a 30-minute dissolution of at least about 80%, wherein said thrombin receptor antagonist is selected from the group consisting of:

-6-



5

A further understanding of the invention will be had from the following drawings, description and claims.

10

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

FIG. 1 is a graph of percent dissolution of COMPOUND 1 vs time for tablet formulations of various API loadings.

FIG. 2 is a graph of percent dissolution of COMPOUND 1 after 30 minutes for various prototype tablet formulations.

FIG. 3 is a graph of percent dissolution of COMPOUND 1 vs time of controlled disintegrant-to-API ratio prototype tablet formulations.

FIG. 4 is a graph of percent dissolution of COMPOUND 1 vs time of controlled disintegrant concentration prototype tablet formulations.

16

-7-

DETAILED DESCRIPTION

- Schering Corp. is developing a thrombin receptor antagonist for use in a variety of cardiovascular applications, including acute coronary syndrome and prevention of later coronary events subsequent to initial coronary events
- 5 ("secondary prevention"). The active pharmaceutical ingredient ("API"), COMPOUND 1, has been evaluated in phase II clinical trials. Dosing regimens being considered for commercialization include potential loading doses of 10, 20 and 40 mg and maintenance doses of 0.5, 1, 2.5 and 5 mg, in solid, immediate-release tablet formulations for oral administration.
- 10 Immediate-release formulations are sought in order to ensure rapid delivery of a thrombin receptor antagonist to the patient. In the case of a patient who may have just suffered an acute coronary event (e.g., a stroke), and who is thus at risk for serious imminent further cardiovascular consequences (e.g., coronary ischemia), rapid delivery of a loading dose of the thrombin receptor
- 15 antagonist may be crucial. It is believed that the risk of such cardiovascular consequences can be mitigated by rapidly delivering to such a patient a therapeutically effective amount of a thrombin receptor antagonist, and that this can be achieved by an immediate-release formulation of acceptable pharmaceutical characteristics. Based on clinical data, it appears that a
- 20 loading dose of 20 or 40 mg will safely achieve therapeutically effective blood levels of COMPOUND 1 in a patient in the desired time frame. Thus, the development of formulations of suitable pharmaceutical characteristics is a necessary step in the commercialization of this thrombin receptor antagonist.
- In preparation for phase II clinical trials (and prior to the appreciation
- 25 gained from examination of the results of those trials that distinct loading and maintenance doses would be appropriate), several immediate-release formulations were prepared. Formula selection was based on dissolution results from formulation screening studies to support the formulation content uniformity/assay, active/excipient compatibility studies, and longer term data
- 30 from stability screening trials. The manufacturing processes for these

formulations involve the steps of wet granulation, drying, blending, and compression, followed by an optional film-coating operation. Table 1 displays the formulations of COMPOUND 1 bisulfate tablets of doses of 0.5, 1, 2.5, 10 and 20 mg.

5 Table 1.

Ingredient	Function	Theoretical mg/tablet						
		0.5 mg Tablet	1 mg Tablet	2.5 mg Tablet	10 mg Tablet	20 mg Tablet	10 mg Tablet	10 mg Tablet
Formulation No. →		1A	1B	1C	1D	1E	1F	1G
COMPOUND 1 bisulfate	Active	0.5	1.0	2.5	10.0	20.0	10.0	10.0
Lactose Monohydrate (Impalpable Powder)	Diluent	70	69.5	68.0	272.0	262.0	60.5	131.0
Microcrystalline Cellulose	Diluent	20.0	20.0	20.0	80.0	80.0	20.0	40.0
Croscarmellose Sodium	Disintegrant	6.0	6.0	6.0	24.0	24.0	6.0	12.0
Povidone K-30	Binder	3.0	3.0	3.0	12.0	12.0	3.0	6.0
Magnesium Stearate	Lubricant	0.5	0.5	0.5	2.0	2.0	0.5	1.0
Purified Water	Solvent	(—) ^a	(—) ^a	(—) ^a	(—) ^a	(—) ^a	(—) ^a	(—) ^a
Theoretical Total Core Tablet Weight		100.0	100.0	100.0	400.0	400.0	100.0	200.0
Opadry Coating System	Coating Agent	See footnote b.						
a: Evaporates during the drying and coating processes								
b: Coating is optional, but may be used for cosmetic reasons. Expected coating level is between 2.5 – 10%, preferably between 3 – 6%. Applies to all formulations herein.								

10 These prototype tablets were tested for standard pharmaceutical quality attributes, including dissolution (employing a basket type dissolution apparatus equipped with a suitable ultraviolet spectrophotometer, with

cb

-9-

agitation at 50 rpm and an acidic dissolution test media containing 0.05N HCl).

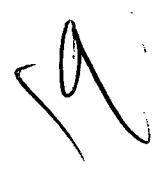
In phase III clinical trials planned for the evaluation of COMPOUND 1
5 in the treatment of acute coronary syndrome and secondary prevention, the 2.5 mg dose of Formulation 1C is planned for administration as a maintenance dose.

"Acute coronary syndrome" includes any group of clinical symptoms compatible with acute myocardial ischemia. Acute myocardial ischemia is
10 chest pain due to insufficient blood supply to the heart muscle that results from coronary artery disease (also called coronary heart disease). Acute coronary syndrome thus covers the spectrum of clinical conditions ranging from unstable angina to non-Q-wave myocardial infarction and Q-wave myocardial infarction. Symptoms may include chest pain, shortness of breath,
15 nausea, vomiting, diaphoresis (sweating), palpitations, anxiety or a sense of impending doom and a feeling of being acutely ill.

"Secondary prevention" refers to the treatment of patients who have already suffered a significant cardiovascular event, such as a heart attack or stroke, to prevent another future, potentially more serious, perhaps lethal,
20 cardiovascular or cerebrovascular event.

Another cardiovascular condition for which thrombin receptor antagonists may be useful is peripheral arterial disease ("PAD"), also known as peripheral vascular disease ("PVD"), which occurs when cholesterol and scar tissue build up, forming plaque inside the arteries that narrows and clogs
25 the arteries. The clogged arteries cause decreased blood flow to the legs, which can result in pain when walking, and eventually gangrene and amputation.

One pharmaceutical characteristic that is always important in orally administered formulations is rate of dissolution. Typical immediate-release
30 formulation specifications require that not less than 75-80% of the active be



-10-

dissolved within a 30-minute period. In certain formulations similar to those enumerated in Table 1, an undesired reduction in dissolution rates was detected regarding some formulated tablets after having been subjected to stability evaluation. In particular, a significant change in dissolution rate profiles was noted between initial and 1-month stability 10 mg batches (formulated to a total formulation weight of 100 mg).

One parameter which can affect dissolution of the active in a solid dosage form is API loading (*i.e.*, the weight ratio of API to the total tablet core). To determine whether API loading was a factor in the drop in dissolution displayed in some of the COMPOUND 1 tablets, several formulations of varying API loading were prepared and dissolutions were then measured for both fresh batches and those having been in various stability conditions. The results are displayed in FIGS. 1 and 2. The dissolution data suggest that at high temperature/humidity conditions API loading should be less than 10% in order to meet the 80% dissolution criterion. An API loading of as high as 8% was found to meet this criterion, and the data suggest that it would be possible to exceed 8% without failing the 80% dissolution criterion, if required. It was concluded that with further exploration of the excipients and their levels, an API loading in excess of 10%, perhaps up to about 12%, could be engineered into a tablet that would demonstrate satisfactory dissolution characteristics.

After pharmacokinetic data from phase II clinical trials were examined, it was determined that a loading dose of COMPOUND 1 may be appropriate, and that this loading dose may be in the range of 20 to 40 mg. A loading dose of 40 mg is planned for evaluation in phase III clinical trials. The question facing the formulators was what size tablet would be required, particularly for the 40 mg formulation. For higher dose tablets, higher API loadings may be desirable in order to achieve reasonable tablet size, avoid content uniformity issues, and control the cost of goods sold. Thus for the 40 mg formulation,

20

-11-

additional understanding of the dissolution characteristics of COMPOUND 1 was sought.

The dissolution data also suggest that API loading was not the sole factor in the observed dissolution slow-down. It was hypothesized that the dissolution slow down was related to the ratio of disintegrant to API and moisture. Hence dissolution could be controlled by adjusting the ratio of disintegrant to API in the formulation.

For initial evaluation of the effects of disintegrant-to-API ratio and moisture content, three preliminary formulation prototype tablets were initially developed. Each tablet contained 40 mg of COMPOUND 1 bisulfate, and the tablets weighed a total of 400, 600, and 800 mg, respectively. Each of the prototypes contained identical percentages of the following inactive excipients: Microcrystalline Cellulose as a diluent (20%), Croscarmellose Sodium as a disintegrant (6%), Povidone as a binder (3%), and Magnesium Stearate as a lubricant (0.5%). The amount of Lactose Monohydrate as a diluent was varied in each formulation based upon the total tablet weight and the sum total of the individual excipient amounts listed above. Table 2 displays these three prototype formulations.

Table 2.

Ingredient	Function	Concentration (mg/tablet)		
		2A	2B	2C
COMPOUND 1 Bisulfate	API	40	40	40
Lactose Monohydrate	Diluent	242	383	524
Microcrystalline Cellulose	Diluent	80	120	160
Croscarmellose Sodium	Disintegrant	24	36	48
Povidone	Binder	12	18	24
Magnesium Stearate	Lubricant	2	3	4
Total		400	600	800
Disintegrant/API		0.6:1	0.9:1	1.2:1
API Loading (API/Total)		0.1	.067	.05



-12-

These prototype tablets were tested for standard pharmaceutical quality attributes, including dissolution (employing a Distek 2100/5100 paddle type dissolution apparatus equipped with a suitable ultraviolet spectrophotometer, with agitation at 50 rpm and an acidic dissolution test media containing 0.01N HCl).

Additionally, tablet samples were also stored under stressed conditions (*i.e.*, 40°C temperature and 75% relative humidity) and tested for dissolution. The results of dissolution rate analyses of both standard and stressed samples of each of the three initial prototype formulations are displayed in FIG. 3. It is of note that some of the dissolution data associated with later time points display values greater than the theoretical label claim of 100%. This is attributed to variability in both the manufacturing process and the dissolution testing methodology. As a reference, a majority of immediate-release pharmaceutical articles have commercial assay specification ranges of 95-105% of the stated label claim.

Inspection of the dissolution data leads to the following observations. The 400 mg tablets (1A) exhibited a significant drop in dissolution after being exposed to accelerated temperature and humidity conditions, *i.e.*, upon uptake of increased amounts of moisture. Approximately 68% of the API had dissolved within 30 minutes from the stressed 400 mg formulation, as compared to >95% from all the other samples. The stressed 400 mg formulation is the only one that failed to meet the 30-minute standard of 75-80% dissolution. Visual observations of the stressed 40/400 mg test samples revealed inadequate disintegration of the tablet granules into primary API and excipient particles. In addition, a gel-like layer was found to exist on the surface of the tablet granules, theorized to be related to moisture uptake. Based upon these observations, the hypothesis of the combination of the disintegrant-to-API ratio and moisture content of the tablets affecting dissolution rates in these COMPOUND 1 formulations was further supported.

22

-13-

In order to test this hypothesis, a series of experiments involving both positive and negative controls was devised. Three additional prototype tablets were formulated as follows:

- 5 ○ 400 mg tablets containing disintegrant at a 10% level, with a disintegrant-to-API ratio of 1:1. This prototype served as a positive control, *i.e.*, to assess whether the dissolution rate of a previously "failing" sample could be increased by increasing the disintegrant-to-API ratio, all other factors being equal.
- 10 ○ 500 mg tablets containing disintegrant at a nominal 6% level, with a disintegrant-to-API ratio of 0.75.
- 15 ○ 800 mg tablets containing disintegrant at a 3% level, to yield a disintegrant-to-API ratio of 0.6. This prototype served as a negative control, *i.e.*, to assess whether the dissolution rate of a previously "passing" sample could be decreased by decreasing the disintegrant-to-API ratio.

Table 3 displays these three additional prototype formulations as 3A, 3B and 3C.

20 Table 3.

Ingredient	Function	Concentration (mg/tablet)		
		3A	3B	3C
Formulation No. →				
COMPOUND 1 Bisulfate	API	40	40	40
Lactose Monohydrate	Diluent	234	588	588
Microcrystalline Cellulose	Diluent	72	160	160
Croscarmellose Sodium	Disintegrant	40	24	24
Povidone	Binder	12	24	24
Magnesium Stearate	Lubricant	2	4	4

3

-14-

Water	Solvent	_a	_a	_a
Total		400	800	800
Disintegrant/API		1:1	0.75:1	0.6:1
API Loading (API/Total)		.10	.08	0.05
a: Evaporates during the manufacturing process				

These additional prototypes were also stored under standard and accelerated conditions, as referenced above. Dissolution profiles of all three prototypes are displayed in FIG. 4. The data show that the dissolution rates of the stressed 40/400 mg tablets were significantly improved by increasing the disintegrant-to-API ratio to 1:1 (comparing FIGS. 3 and 4). Conversely, by decreasing the disintegrant-to-API ratio of the stressed 40/800 mg tablets, the dissolution rate was significantly retarded. These data suggest that manipulation of the moisture content of the tablets and the disintegrant-to-API ratio within the formulation has an influence on tablet dissolution rates.

Based upon the results of the studies described above, it was concluded that, for the 40 mg dose formulation, a threshold disintegrant-to-API ratio was warranted in order to minimize moisture-mediated drop in dissolution under standard pharmaceutical product storage conditions. As shown in FIG. 4, the 400 and 500 mg formulations (3A and 3B, respectively) have sufficiently robust dissolution profiles, displaying greater than 95% and 90% dissolutions after 30 minutes, respectively. Based on the above, and a desire to achieve superior dissolution characteristics in a reasonably sized tablet, a 600 mg tablet weight (Formulation 2B in Table 2) was selected as the 40 mg dose formulation for administration in phase III clinical trials planned for the evaluation of COMPOUND 1 in the treatment of acute coronary syndrome and secondary prevention.

A range of formulations is within the scope of this invention. The maintenance dose of COMPOUND 1 can be varied within a range of about 0.5 to about 10 mg, preferably about 1 to about 2.5 mg. The loading dose of COMPOUND 1 can be varied within a range of about 10 to about 50 mg,



-15-

preferably about 20 to about 40 mg. Total weights of such tablets will range from about 200 mg to about 1500 mg, preferably from about 200 mg to about 800 mg. The ratio of disintegrant to API will range from about 0.6 (Formulation No. 2A) to about 12 (Formulation No. 1A). For the loading dose
5 formulation, a range disintegrant-to-API ratios of between about 0.75 and about 1.0 appears to be favored. For the maintenance dose formulation, a range disintegrant-to-API ratios of between about 1 and about 3 appears to be favored. The amounts of individual excipients in the formulation can be adjusted within acceptable ranges, as understood by those skilled in the art.

10 These tablets are manufactured via a process involving high-shear wet granulation with an aqueous povidone solution, drying the granulation to a final moisture content of 0.5-2.0% in a fluid-bed processor, blending with the referenced lubricant in a tumble blender or equivalent, and compressing on a rotary tablet press into tablets of the desired weight.

15 By way of example, a manufacturing process for the 1 mg formulation (1B) is as follows:

1. Dissolve the povidone in purified water. Mix until a clear solution is obtained.
2. Pass the COMPOUND 1 bisulfate, lactose monohydrate, microcrystalline
20 cellulose, and croscarmellose sodium through suitably sized screen(s)
3. Charge the screened ingredients from Step 2 into a suitably sized granulator and blend.
4. Spray the povidone solution from Step 1 on to the blend. Additional water may be added to achieve a satisfactory granulation. Mix the wet grantulation
25 in the granulator.
5. Pass the granulation through a screen into a suitably sized fluid bed processor.
6. Dry the granulation until a suitable loss on drying is achieved.
7. Pass the dried granulation through a screen into a suitably sized tumble
30 blender.

-16-

8. Pass the magnesium stearate through a screen into a suitably sized screen into the blender from Step 7 and blend.
9. Compress the tablets from Step 9 into a suitable sized pan coater.
10. Prepare a suspension of Opadry II in purified water.
- 5 11. Coat the tablets using the suspension from Step 11.

The specific diluents, disintegrants, binders and lubricants listed above are not thought to be exclusively applicable to providing acceptable pharmaceutical characteristics in formulations of COMPOUND 1, and other functional equivalents may be substituted for those listed. Preferred diluents

10 comprise lactose, including lactose monohydrate (impalpable powder), microcrystalline cellulose (e.g., Avicel PH 102), mannitol, sorbitol, tribasic calcium phosphate, diabasic calcium phosphate, compressible sugar, starch, and calcium sulfate. Lactose monohydrate originates from bovine sources and can be obtained from Foremost Farms. Preferred binders comprise

15 povidone (e.g., PVP K-30), acacia, tragacanth, hydroxypropylcellulose, pregelatinized starch, gelatin, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, methylcellulose, sugar solutions, such as sucrose and sorbitol, and ethylcellulose. Additional agents such as diluents, glidants, coloring agents, and the like, known to a skilled formulator may be

20 combined with the above listed ingredients. Seal coats (e.g., Opadry II Blue) may be applied to tablet cores.

As used herein for solid oral dosage forms of the present invention, the term "diluent" with respect to powdered formulations refers to a substance that usually makes up the major portion of the formulation or dosage form.

25 Suitable diluents include sugars such as lactose, sucrose, mannitol, and sorbitol; starches derived from wheat, corn rice, and potato; and celluloses such as microcrystalline cellulose. As exemplified in the formulations 1A-3D, more than one diluent may be used a single formulation. The total amount of diluent in the formulation can range from about 60% to about 95% by weight

30 of the total formulation, preferably from about 80% to about 90%.

-17-

As used herein for solid oral dosage forms of the present invention, the term "disintegrant" refers to a substance added to the dosage form to help it break apart (disintegrate) and release the medicinal agent(s). Suitable disintegrants include: microcrystalline celluloses and cross-linked celluloses such as sodium croscarmellose; starches; "cold water soluble" modified starches such as sodium carboxymethyl starch; natural and synthetic gums such as locust bean, karaya, guar, tragacanth, and agar; cellulose derivatives such as methylcellulose and sodium carboxymethylcellulose; alginates such as alginic acid and sodium alginate; clays such as bentonites; and effervescent mixtures. Preferred disintegrants comprise croscarmellose sodium, starch, sodium starch glycolate, crospovidone and croscarmellose sodium and microcrystalline cellulose. The amount of disintegrant in the formulation can range from about 2% to about 12% by weight of the formulation, more preferably from about 3.5% to about 6% by weight.

As used herein for solid oral dosage forms of the present invention, the term "lubricant" refers to a substance added to the dosage form to enable the tablet after it has been compressed, to release from the mold or die by reducing friction or wear. Suitable lubricants include metallic stearates such as magnesium stearate (vegetable grade), calcium stearate or potassium stearate; stearic acid; high melting point waxes; and water soluble lubricants such as sodium chloride, sodium benzoate, sodium acetate, sodium oleate, polyethylene glycols, and d'l-leucine. Preferred lubricants comprise magnesium stearate, stearic acid and talc. The amount of lubricant in the formulation can range from about 0.1% to about 2% by weight of the formulation, preferably about 0.5% by weight.

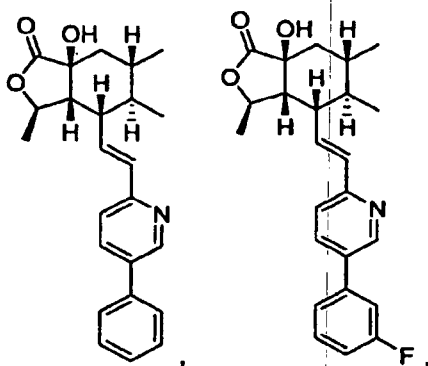
As used herein for solid oral dosage forms of the present invention, the term "glidant" refers to a substance that prevents caking and improves the flow characteristics of granulations, so that flow is smooth and uniform. Suitable glidants include silicon dioxide and talc. The amount of glidant in the

-18-

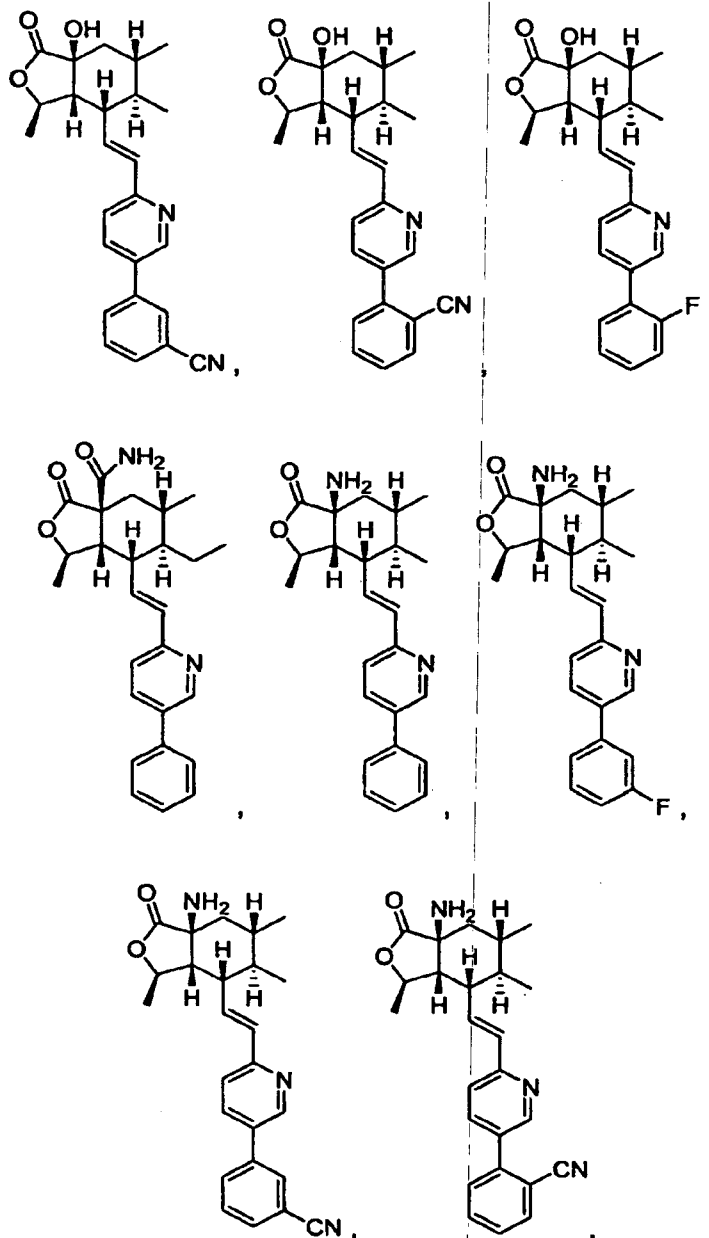
formulation can range from about 0.1% to about 5% by weight of the total formulation, preferably from about 0.5% to about 2% by weight.

As used herein for solid oral dosage forms of the present invention, the phrase "coloring agent" refers to a substance that provides coloration to the formulation or the dosage form. Such substances can include food grade dyes and food grade dyes adsorbed onto a suitable adsorbent such as clay or aluminum oxide. The amount of the coloring agent can vary from about 0.1% to about 5% by weight of the formulation, preferably from about 0.1% to about 1%.

The present invention encompasses immediate-release tablet formulations of any thrombin receptor antagonist. A variety of compounds have been demonstrated as displaying activity as thrombin receptor antagonists, many being himbacine analogs. As disclosed in U.S. publication no. 04/0152736, a subset of particularly preferred compounds of Formula I is as follows:



-19-

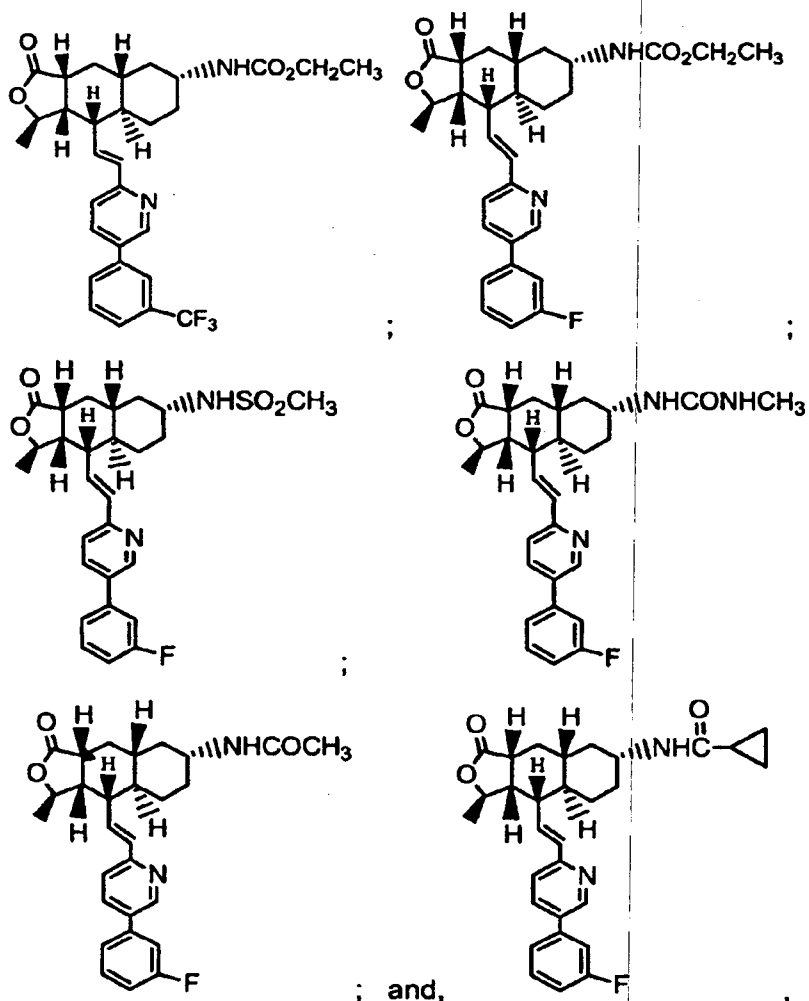


5

and the pharmaceutically acceptable isomers, salts, solvates and polymorphs thereof. U.S. publication no. 03/0216437 discloses a subset of thrombin receptor antagonists of Formula II which are both particularly active and selective. These compounds are as follows:

29

-20-

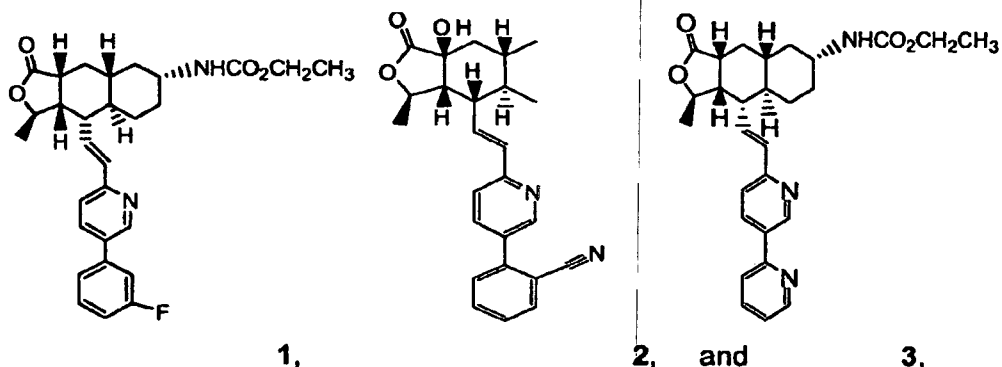


and the pharmaceutically acceptable isomers, salts, solvates and polymorphs

5 thereof.

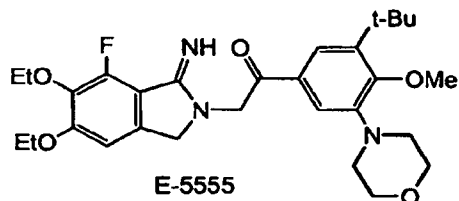
The following compounds are particularly favored based on their pharmacokinetics and pharmacodynamic characteristics:

-21-

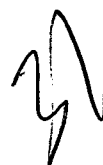


and the pharmaceutically acceptable isomers, salts, solvates and polymorphs thereof. The bisulfate salt of COMPOUND 1 is currently in development as a thrombin receptor antagonist by Schering Corp. Its synthesis is disclosed in U.S. publication no. 03/0216437, published Nov. 20, 2003, which publication also discloses Compound 3. Compound 2 is disclosed in U.S. Patent no. 6,645,987.

Other compounds for use in the combinations of the present invention are disclosed in any of U.S. Patent Nos. 6,063,847 and 6,326,380, U.S. Patent Publications 03/0203927, 03/0216437, 04/0192753 and 04/0176418, all of which are incorporated by reference in their entirety. Combinations that include one or more other agents that display activity as thrombin receptor antagonists are also within the scope of the present invention, including E5555 currently in development by Eisai:



It will be understood that unless otherwise specified, the term "thrombin receptor antagonist:" and any compounds identified as such, including COMPOUND 1, encompasses any chemically stable and pharmaceutically



-22-

acceptable free base, salt, isomer or solvate form thereof. The term "salt(s)", as employed herein, denotes acidic salts formed with inorganic and/or organic acids. Pharmaceutically acceptable (*i.e.*, non-toxic, physiologically acceptable) salts are preferred, although other salts are also useful. Salts of
5 the compound of the above active agents may be formed, for example, by reacting the above active agents with an equivalent amount of acid or base in a medium such as one in which the salt precipitates or in an aqueous medium followed by lyophilization.

Exemplary acid addition salts include acetates, ascorbates, benzoates,
10 benzenesulfonates, bisulfates, borates, butyrates, citrates, camphorates, camphorsulfonates, fumarates, hydrochlorides, hydrobromides, hydroiodides, lactates, maleates, methanesulfonates, naphthalenesulfonates, nitrates, oxalates, phosphates, propionates, salicylates, succinates, sulfates, tartarates, thiocyanates, toluenesulfonates (also known as tosylates), and the
15 like. Additionally, acids which are generally considered suitable for the formation of pharmaceutically useful salts from basic pharmaceutical compounds are discussed, for example, by S. Berge *et al*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Anderson *et al*, *The Practice of Medicinal*
20 *Chemistry* (1996), Academic Press, New York; and in *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. on their website). These disclosures are incorporated herein by reference thereto.

All such acid salts are intended to be pharmaceutically acceptable salts within the scope of the invention and all acid and base salts are considered
25 equivalent to the free forms of the corresponding compounds for purposes of the invention.

All isomers, including diastereomers and rotational isomers are contemplated as being part of this invention. The invention includes (+)- and (-)-isomers in both pure form and in admixture, including racemic mixtures.

30 All stereoisomers (for example, geometric isomers, optical isomers and the

-23-

like) of the present compounds (including those of the salts and solvates of the compounds), such as those which may exist due to asymmetric carbons on various substituents, including enantiomeric forms (which may exist even in the absence of asymmetric carbons), rotameric forms, atropisomers, and

5 diastereomeric forms, are contemplated within the scope of this invention. Individual stereoisomers of the compounds of the invention may, for example, be substantially free of other isomers, or may be admixed, for example, as racemates or with all other, or other selected, stereoisomers. The chiral

10 centers of the present invention can have the S or R configuration as defined by the *IUPAC* 1974 Recommendations. The use of the terms "salt", "solvate," "prodrug" and the like, is intended to equally apply to the salt, solvate and prodrug of enantiomers, stereoisomers, rotamers, tautomers, racemates or prodrugs of the inventive compounds.

The term "solvate" will be understood to encompass hydrates.

15 Other than as shown in the operating example or as otherwise indicated, all numbers used in the specification and claims expressing quantities of ingredients, reaction conditions, and so forth, are understood as being modified in all instances by the term "about." The above description is not intended to detail all modifications and variations of the invention. It will

20 be appreciated by those skilled in the art that changes can be made to the embodiments described above without departing from the inventive concept. It is understood, therefore, that the invention is not limited to the particular embodiments described above, but is intended to cover modifications that are within the spirit and scope of the invention, as defined by the language of the

25 following claims.

14
13

-24-

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A solid pharmaceutical formulation for oral administration comprising
COMPOUND 1 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof and at
least one disintegrant, wherein the amount of COMPOUND 1 is less than
5 about 10% of the weight of the formulation.
2. The pharmaceutical formulation according to claim 1, wherein said
formulation is a tablet.
- 10 3. The pharmaceutical formulation according to claim 1, wherein the amount
of COMPOUND 1 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof is
less than about 7% of the weight of the formulation.
4. The pharmaceutical formulation according to claim 1, wherein the ratio of
15 disintegrant to COMPOUND 1 or a pharmaceutically acceptable salt or
solvate thereof is between about 0.6 and about 12 on a weight/weight basis.
5. The pharmaceutical formulation according to claim 1, wherein said ratio is
between about 0.75 and about 1.0.
- 20 6. The pharmaceutical formulation according to claim 5, wherein said ratio is
about 0.9.

-25-

7. The pharmaceutical formulation according to claim 4, wherein said ratio is about 2.4.

5 8. The pharmaceutical formulation according to claim 1, wherein the weight of COMPOUND 1 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof is between about 10 and about 50 mg and the total weight of the formulation is between about 200 and about 1500 mg.

10 9. The pharmaceutical formulation according to claim 1, wherein the weight of COMPOUND 1 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof is about 40 mg and the total weight of the formulation is between about 400 and about 800 mg.

15 10. The pharmaceutical formulation according to claim 1, wherein the weight of COMPOUND 1 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof is about 40 mg and the total weight of the formulation is about 600 mg.

20 11. The pharmaceutical formulation according to claim 1, wherein the weight of COMPOUND 1 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof is between about 0.5 mg and about 10 mg and the total weight of the formulation is between about 100 mg and 400 mg.

25 12. The pharmaceutical formulation according to claim 1, wherein the weight of COMPOUND 1 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof is about 2.5 mg and the total weight of the formulation is about 100 mg.

13. The pharmaceutical formulation according to claim 1, wherein the COMPOUND 1 is a bisulfate salt.

-26-

14. The pharmaceutical formulation according to claim 1 resulting in a 30-minute dissolution of COMPOUND 1 of at least about 80%.
15. The pharmaceutical formulation according to claim 1 resulting in a 30-minute dissolution of COMPOUND 1 of at least about 85%.
16. The pharmaceutical formulation according to claim 1 wherein said disintegrant is selected from the group consisting of croscarmellose sodium, starch, sodium starch glycolate, crospovidone and microcrystalline cellulose.
17. The pharmaceutical formulation according to claim 1 wherein said disintegrant is croscarmellose sodium.
18. The pharmaceutical formulation according to claim 1 further comprising at least one diluent, at least one binder and at least one lubricant.
19. The pharmaceutical formulation according to claim 18 wherein said diluent is selected from one or more of the group consisting of lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, mannitol, sorbitol, tribasic calcium phosphate, diacidic calcium phosphate, compressible sugar, starch, and calcium sulfate.
20. The pharmaceutical formulation according to claim 18 wherein said diluent is selected from one or more of the group consisting of lactose monohydrate and microcrystalline cellulose.
21. The pharmaceutical formulation according to claim 18 wherein said binder is selected from the group consisting of povidone, acacia, tragacanth, hydroxypropylcellulose, pregelatinized starch, gelatin, hydroxypropylcellulose,

36

-27-

hydroxypropylmethylcellulose, methylcellulose, sucrose, sorbitol, and ethylcellulose.

22. The pharmaceutical formulation according to claim 18 wherein said
5 binder is povidone.

23. The pharmaceutical formulation according to claim 18 wherein said
lubricant is selected from the group consisting of magnesium stearate, stearic
acid and talc.
10

24. The pharmaceutical formulation according to claim 18 wherein said
lubricant is magnesium stearate.

25. A solid pharmaceutical formulation for oral administration comprising
15 about 40 mg of Compound 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof
and at least about 5 wt percent of a disintegrant.

26. The formulation according to claim 25, wherein the total weight of said
formulation is between about 100 mg and about 1000 mg.
20

27. The formulation according to claim 25, wherein the total weight of said
formulation is about 600 mg.

28. The formulation according to claim 25, wherein said formulation is a
25 tablet.

29. A solid pharmaceutical formulation for oral administration comprising:

<u>Ingredient</u>	<u>Amount (mg)</u>
COMPOUND 1 Bisulfate	40
30 Lactose Monohydrate	383

-28-

Microcrystalline Cellulose	120
Croscarmellose Sodium	36
Povidone	18
Magnesium Stearate	3.

5

30. A solid pharmaceutical formulation for oral administration comprising about 2.5 mg of Compound 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof and at least about 5 weight percent of a disintegrant.

10

31. The formulation according to claim 30, wherein the total weight of said formulation is between about 50 mg and about 400 mg.

32. The formulation according to claim 30, wherein the total weight of said formulation is about 100 mg.

33. The formulation according to claim 30, wherein said formulation is a tablet.

20 34. A solid pharmaceutical formulation for oral administration comprising:

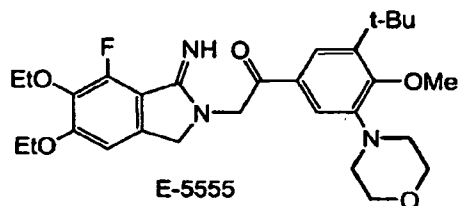
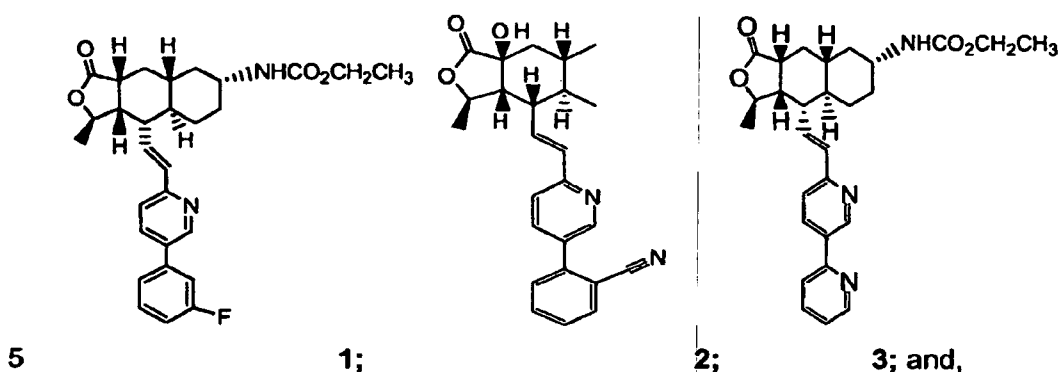
<u>Ingredient</u>	<u>Amount (mg)</u>
COMPOUND 1 Bisulfate	2.5
Lactose Monohydrate	68
Microcrystalline Cellulose	20
25 Croscarmellose Sodium	6
Povidone	3
Magnesium Stearate	0.5.

35. An immediate-release tablet formulation of a thrombin receptor antagonist that results in a 30-minute dissolution of said thrombin receptor antagonist of

30

-29-

at least about 80%, wherein said thrombin receptor antagonist is selected from the group consisting of:

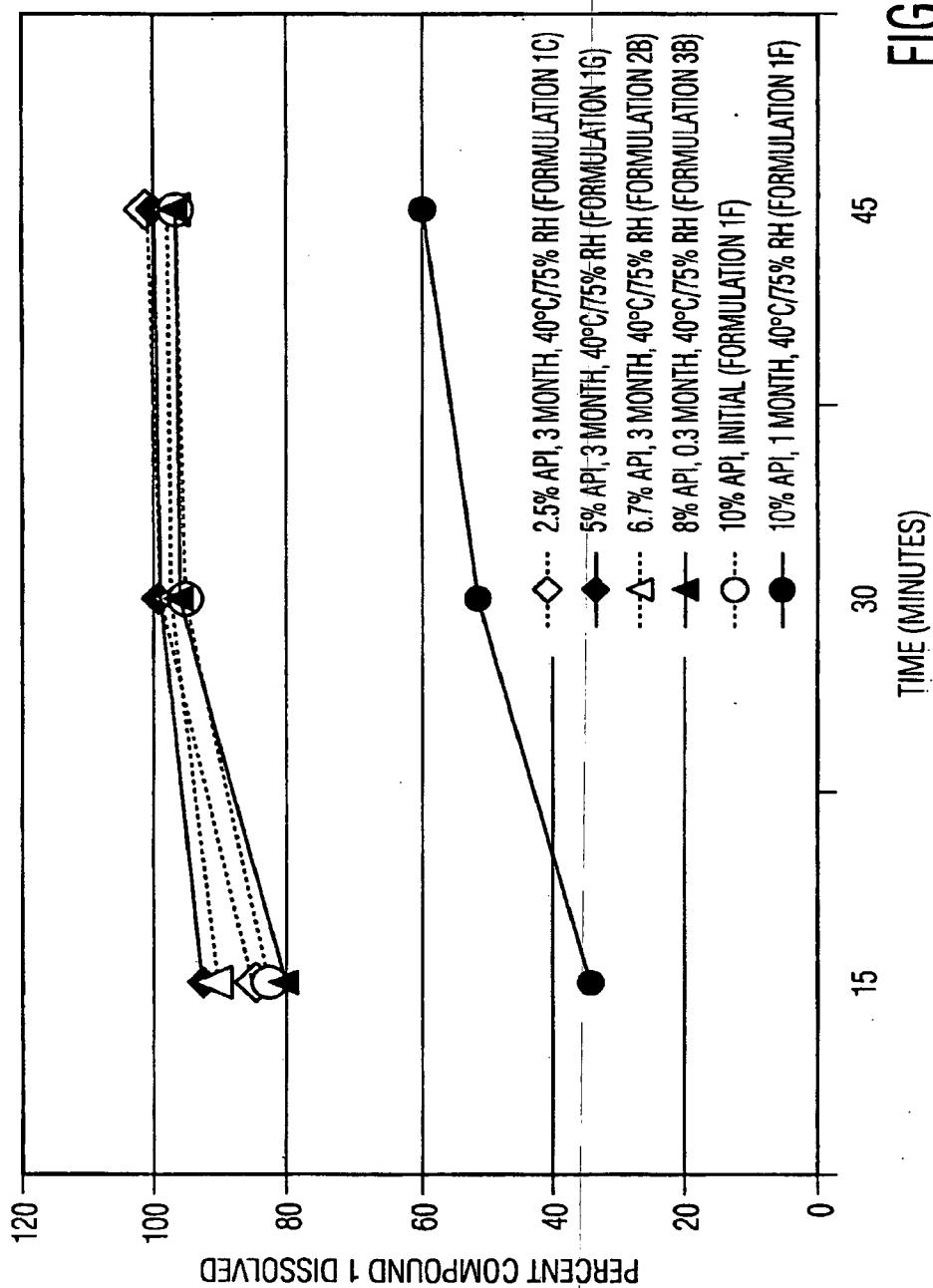


or a pharmaceutically acceptable isomer, salt or solvate thereof.

- 10 36. A method of treating acute coronary syndrome by orally administering to a patient in need of such treating the pharmaceutical formulation according to any of claims 1, 3, 5, 9, 12, 25, 30 and 35.
- 15 37. A method of treating a patient in need of secondary prevention by orally administering to said patient the pharmaceutical formulation according to any of claims 1, 3, 5, 9, 12, 25, 30 and 35.
- 20 38. A method of treating peripheral arterial disease by orally administering to a patient in need of such treating the pharmaceutical formulation according to any of claims 1, 3, 5, 9, 12, 25, 30 and 35.

39

1/4



90

2/4

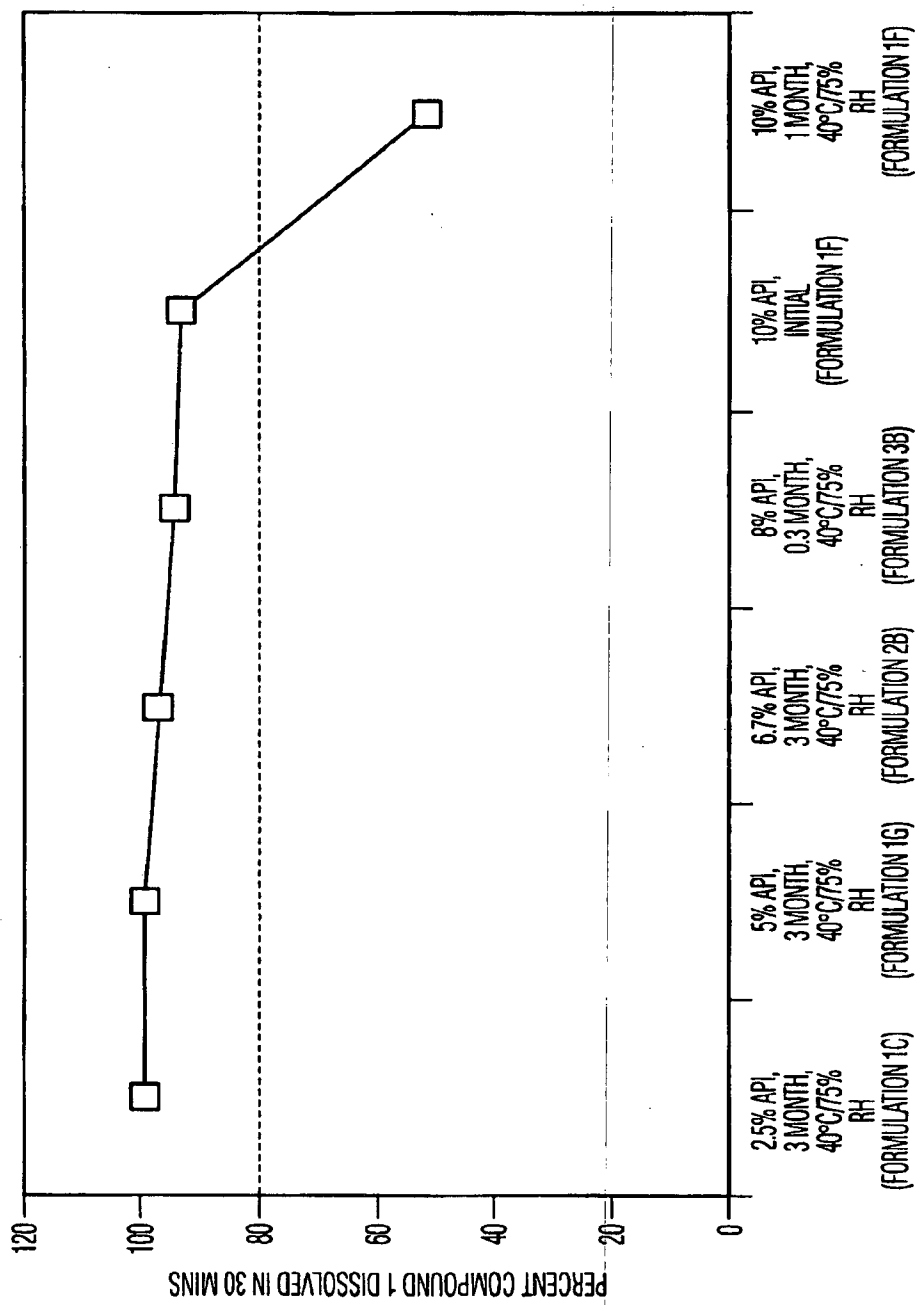


FIG. 2

3/4

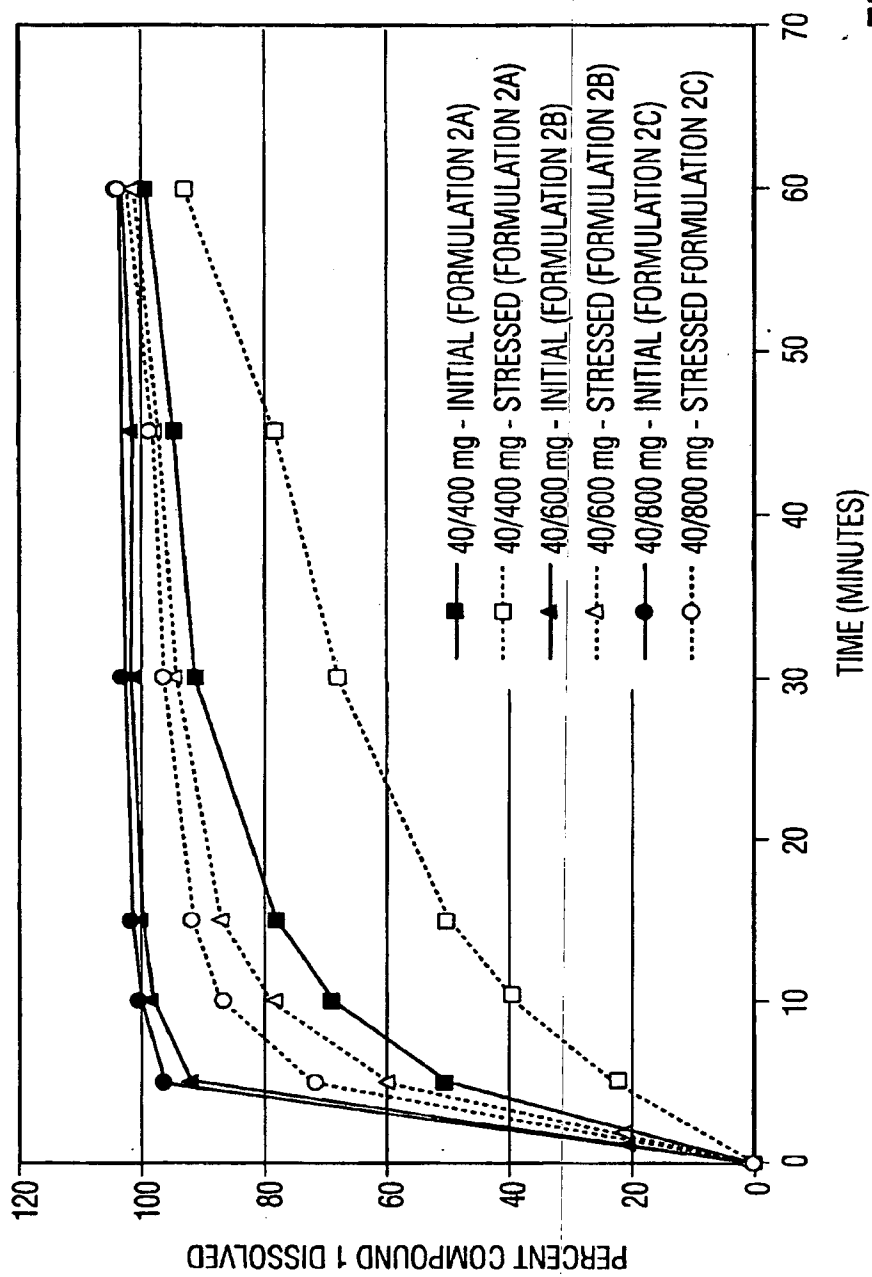


FIG. 3

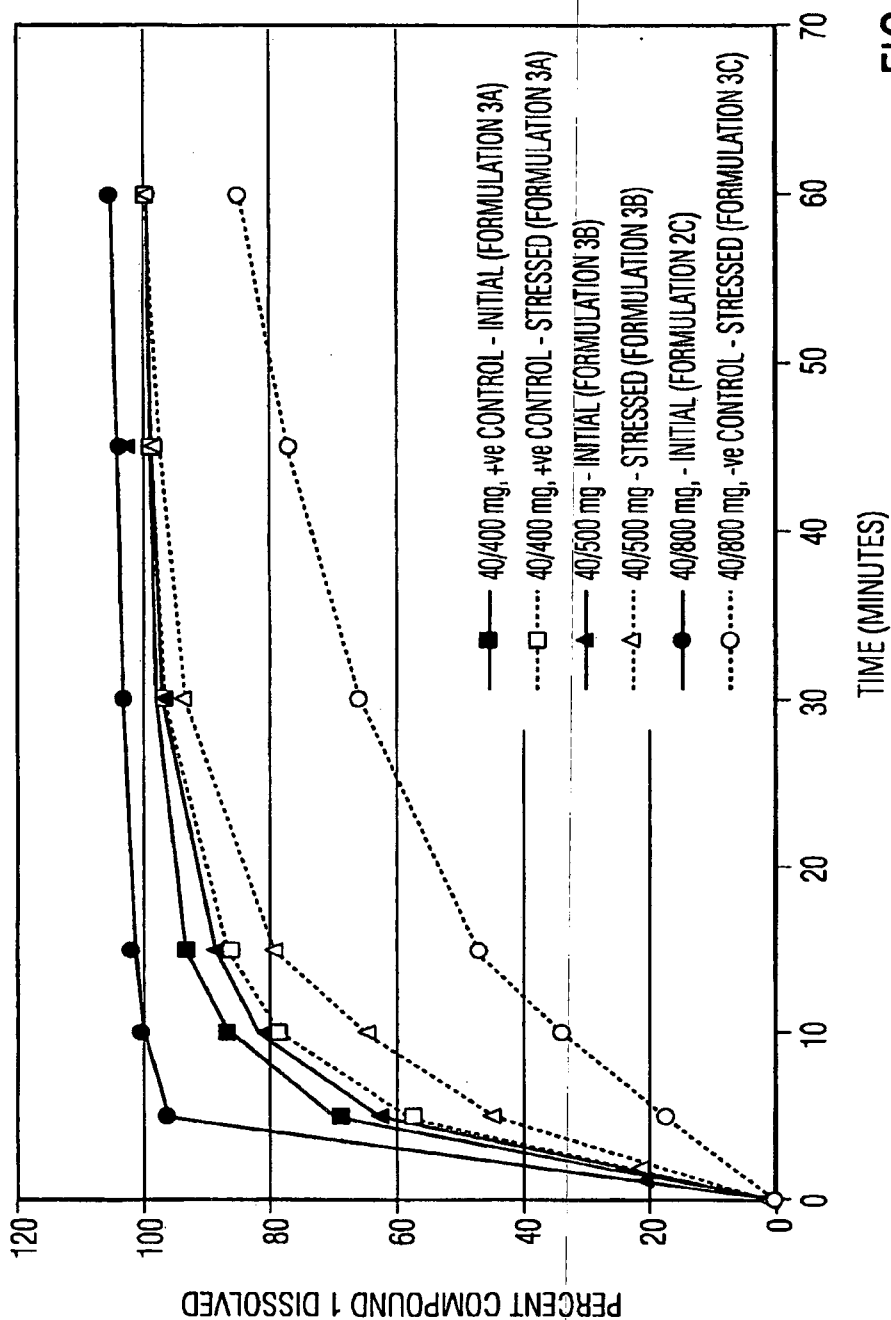


FIG. 4

[Handwritten signature]

213

FORMULACIONES DE COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN INMEDIATA DE UN
ANTAGONISTA DEL RECEPTOR DE TROMBINA

CAMPO DE LA INVENCION

La invención se refiere a formulaciones de comprimidos de liberación inmediata para la administración de dosis inicial y de mantenimiento de un antagonista del receptor de trombina.

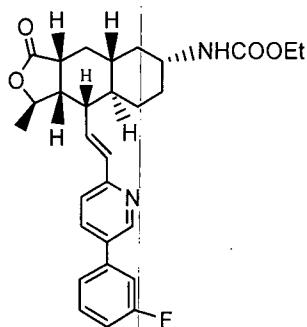
FUNDAMENTO

Se conoce que la trombina tiene una variedad de actividades en diferentes tipos de células y se sabe que los receptores de trombina están presentes en tipos celulares tales como plaquetas humanas, células del músculo liso vascular, células endoteliales y fibroblastos. Por consiguiente, es posible que los antagonistas del receptor de trombina, también conocidos como antagonistas del receptor activado de proteasa (PAR) sean útiles en el tratamiento de trastornos trombóticos, inflamatorios, ateroscleróticos y fibroproliferativos, como también otros trastornos en los cuales la trombina y su receptor cumplen un papel patológico.

Se ha sugerido en la literatura que los antagonistas del receptor de trombina son potencialmente útiles en el tratamiento de una variedad de enfermedades o afecciones cardiovasculares que incluyen, por ejemplo, trombosis, restenosis vascular, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto cerebral, insuficiencia cardíaca, síndrome de coagulación intravascular diseminada, hipertensión (Suzuki, Shuichi, Sol. Int. por PCT WO 0288092 (2002), WO 0285850 (2002) y WO 0285855 (2002)), arritmia, inflamación, angina, accidente cerebrovascular, aterosclerosis, afecciones isquémicas (Zhang, Han-cheng, Sol. Int. por PCT WO 0100659 (2001), WO 0100657(2001) y WO 0100656 (2001)).

W4

La Solicitud de EE UU No. 10/412.982 divulga un compuesto específico antagonista del receptor de trombina identificado como Ejemplo 11, en la Tabla 1, identificado aquí como COMPUESTO 1. El COMPUESTO 1 presenta la siguiente estructura:



COMPUESTO 1

El COMPUESTO 1 exhibe una buena actividad como antagonista del receptor de trombina (potencia) y selectividad, y la sal bisulfato del COMPUESTO 1 actualmente se encuentra en la etapa de desarrollo por parte de Schering Corp. Una forma cristalina de la sal bisulfato del COMPUESTO 1 se divulga en 04/0176418A1.

El uso de un pequeño sub-grupo de antagonistas del receptor de trombina para tratar una variedad de afecciones y enfermedades se divulga en la publicación de EE UU No. 04/0192753. La prevención de las complicaciones asociadas con la cirugía de bypass cardiopulmonar a través de la administración de un antagonista del receptor de trombina se menciona en la solicitud de EE UU No. 11/613.450. Se divulgan antagonistas sustituidos del receptor de trombina en las Patentes de EE UU Nos. 6.063.847; 6.326.380; y 6.645.987 y las publicaciones de EE UU Nos. 03/0203927, 04/0216437A1, 04/0152736 y 03/0216437. Todas las referencias citadas en ellas se incorporan en su totalidad.

Sería beneficioso brindar un conjunto de formulaciones de liberación inmediata de antagonista del receptor de trombina de características de disolución aceptables, incluyendo las formulaciones del COMPUESTO 1. La invención

busca brindar estos y otros beneficios, que resultarán obvios a medida que avanza la memoria descriptiva.

BREVE DESCRIPCIÓN OF LA INVENCION

En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica sólida para administración oral que comprende el COMPUESTO 1 o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico y por lo menos un desintegrante, donde la proporción del COMPUESTO 1 es menos de aproximadamente 10% del peso de la composición.

En algunas realizaciones, la composición es un comprimido.

En algunas realizaciones, la proporción de COMPUESTO 1 es menos de aproximadamente 7% del peso de la composición.

En algunas realizaciones, la relación de desintegrante a COMPUESTO 1 está comprendida entre aproximadamente 0,6 y aproximadamente 12 en una base peso/peso. En algunas realizaciones, la relación está comprendida entre aproximadamente 0,75 y aproximadamente 1,0. En algunas realizaciones, la relación es de aproximadamente 0,9. En algunas realizaciones, la relación es de aproximadamente 2,4.

En algunas realizaciones, el peso del COMPUESTO 1 está comprendido entre aproximadamente 10 y aproximadamente 50 mg y el peso total de la composición está comprendido entre aproximadamente 200 y aproximadamente 1500 mg.

En algunas realizaciones, el peso del COMPUESTO 1 es de aproximadamente 40 mg y el peso total de la composición está comprendido entre aproximadamente 400 y aproximadamente 800 mg.

En algunas realizaciones, el peso del COMPUESTO 1 es de aproximadamente 40 mg y el peso total de la composición es de aproximadamente 600 mg.

En algunas realizaciones, el peso del COMPUESTO 1 está comprendido entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 10 mg y el peso total de la composición está comprendido entre aproximadamente 100 mg y 400 mg.

En algunas realizaciones, el peso del COMPUESTO 1 es de aproximadamente 2,5 mg y el peso total de la composición es de aproximadamente 100 mg.

En algunas realizaciones, el COMPUESTO 1 es una sal bisulfato.

En algunas realizaciones, la composición produce una disolución en 30 minutos de por lo menos aproximadamente 80%. En algunas realizaciones, la composición produce una disolución en 30 minutos de por lo menos aproximadamente 85%.

En algunas realizaciones, el desintegrante se selecciona del grupo que consiste en croscarmelosa sódica, almidón, almidón glicolato de sodio, crospovidona y celulosa microcristalina. En algunas realizaciones, el desintegrante es croscarmelosa sódica.

En algunas realizaciones, la composición comprende, además, por lo menos un diluyente, por lo menos un aglutinante y por lo menos un lubricante. En algunas realizaciones, el diluyente se selecciona de uno o más del grupo que consiste en lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, manitol, sorbitol, fosfato tribásico de calcio, fosfato dibásico de calcio, azúcar comprimible, almidón y sulfato de calcio. En algunas realizaciones, el diluyente se selecciona de uno o más del grupo que consiste en lactosa monohidrato y celulosa microcristalina.

En algunas realizaciones, el aglutinante se selecciona del grupo que consiste en povidona, acacia, tragacanto, hidroxipropilcelulosa, almidón pregelatinizado, gelatina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, soluciones azucaradas, tales como sacarosa y sorbitol, y etilcelulosa. En algunas realizaciones, el aglutinante es povidona.

En algunas realizaciones, el lubricante se selecciona del grupo que consiste en estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. En algunas realizaciones, el lubricante es estearato de magnesio.

En algunas realizaciones, la composición comprende aproximadamente 40 mg de Compuesto 1 o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico y por lo menos aproximadamente 5% en peso de un desintegrante. En algunas realizaciones, el peso total de dicha composición está comprendido entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 1000 mg. En algunas realizaciones, el peso total de dicha composición es de aproximadamente 600 mg.

En algunas realizaciones, la composición es un comprimido.

En algunas realizaciones, la composición comprende:

<u>Principio</u>	<u>Cantidad (mg)</u>
COMPUESTO 1 Bisulfato	40
Lactosa monohidrato	383
Celulosa microcristalina	120
Croscarmelosa sódica	36
Povidona	18
Estearato de magnesio	3.

En algunas realizaciones, la composición comprende aproximadamente 2,5 mg de Compuesto 1 o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico y por lo menos aproximadamente 5 por ciento en peso de un desintegrante. En algunas realizaciones, el peso total de dicha composición está comprendido entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 400 mg. En algunas realizaciones, el peso total de dicha composición es de aproximadamente 100 mg.

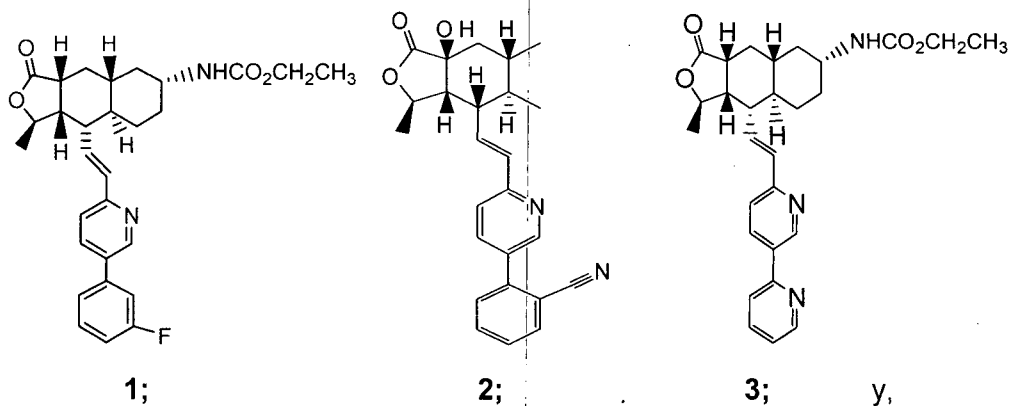
[Handwritten signature]

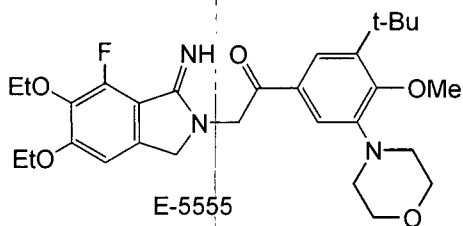
En algunas realizaciones, la composición comprende:

<u>Principio</u>	<u>Cantidad (mg)</u>
COMPUESTO 1 Bisulfato	2,5
Lactosa monohidrato	68
Celulosa microcristalina	20
Croscarmelosa sódica	6
Povidona	3
Estearato de magnesio	0,5.

En algunas realizaciones, la invención se refiere a métodos de tratamiento del síndrome coronario agudo o enfermedad arterial periférica, o al tratamiento de un paciente que necesita de prevención secundaria por administración oral de la composición farmacéutica a un paciente que necesita dicho tratamiento.

En algunas realizaciones, la invención se refiere a una formulación de comprimidos de liberación inmediata de un antagonista del receptor de trombina que produce una disolución en 30 minutos de por lo menos aproximadamente 80%, donde dicho antagonista del receptor de trombina se selecciona del grupo que consiste en:





Se obtendrá una mayor comprensión de la invención a partir de los dibujos, la memoria descriptiva y las reivindicaciones que siguen.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La FIG. 1 es un gráfico del porcentaje de disolución del COMPUESTO 1 versus tiempo para formulaciones de comprimidos de diversas cargas de PFA.

La FIG. 2 es un gráfico del porcentaje de disolución del COMPUESTO 1 luego de 30 minutos para varias formulaciones de comprimidos prototípicas.

La FIG. 3 es un gráfico del porcentaje de disolución del COMPUESTO 1 versus tiempo de formulaciones de comprimidos prototípicas con relación desintegrante a PFA controlada.

La FIG. 4 es un gráfico de porcentaje de disolución del COMPUESTO 1 versus tiempo de formulaciones de comprimidos prototípicos con concentración de desintegrante controlada.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Schering Corp. está desarrollando un antagonista del receptor de trombina para usar en una variedad de aplicaciones cardiovasculares, incluyendo síndrome coronario agudo y prevención de eventos coronarios posteriores consecuentes de eventos coronarios iniciales ("prevención secundaria"). El principio farmacéutico activo ("PFA"), el COMPUESTO 1, se ha evaluado en ensayos clínicos de fase II. Los regímenes de dosificación considerados para comercialización incluyen potenciales dosis iniciales de 10, 20 y 40 mg y dosis de mantenimiento de 0,5, 1, 2,5 y 5 mg, en formulaciones de comprimidos sólidos de liberación inmediata para administración oral. Las formulaciones de liberación inmediata se buscan para asegurar la rápida administración de un antagonista del receptor de trombina al

paciente. En el caso de un paciente que puede haber sufrido recientemente un evento coronario agudo (*por ej.*, un infarto), y quien, por consiguiente se encuentra frente a un riesgo de consecuencias cardiovasculares adicionales serias inminentes (*por ej.*, isquemia coronaria), la rápida administración de una dosis inicial del antagonista del receptor de trombina puede ser crucial. Se considera que el riesgo de dichas consecuencias cardiovasculares puede mitigarse administrando rápidamente a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un antagonista del receptor de trombina, y que esto puede lograrse mediante una formulación de liberación inmediata de características aceptables desde el punto de vista farmacéutico. En base a los datos clínicos, resulta que una dosis inicial de 20 o 40 mg logrará en forma segura los niveles en sangre de COMPUESTO 1 que resultan terapéuticamente efectivos en un paciente en el marco de tiempo deseado. De este modo, el desarrollo de formulaciones de características farmacéuticas apropiadas es un paso necesario en la comercialización de este antagonista del receptor de trombina.

En la preparación para los ensayos clínicos de fase II (y antes de la apreciación obtenida a partir del examen de los resultados de esos ensayos de que serían apropiadas dosis iniciales y de mantenimiento diferentes), se prepararon varias formulaciones de liberación inmediata. La selección de la Fórmula se basó en los resultados de disolución a partir de estudios de selección de la formulación para respaldar la uniformidad/valoración del contenido de la formulación, estudios de compatibilidad principio activo/excipiente, y datos a largo plazo de ensayos de evaluación de estabilidad. Los procesos de fabricación para estas formulaciones implican los pasos de granulación húmeda, secado, mezclado y compresión, seguidos de una operación de recubrimiento con película opcional. La Tabla 1 muestra las composiciones de los comprimidos del COMPUESTO 1 de dosis de 0,5, 1, 2,5, 10 y 20 mg.

Tabla 1.

Principio	Función	mg teórico/Comprimido						
		Compr. de 0,5 mg	Compr. de 1 mg	Compr. de 2,5 mg	Compr. de 10 mg	Compr. de 20 mg	Compr. de 10 mg	Compr. de 10 mg
Formulación No. →		1A	1B	1C	1D	1E	1F	1G
COMPUESTO 1 bisulfato	Princ. Activo	0,5	1,0	2,5	10,0	20,0	10,0	10,0
Lactosa monohidrato (Polvo Impalpable)	Diluyente	70	69,5	68,0	272,0	262,0	60,5	131,0
Celulosa microcristalina	Diluyente	20,0	20,0	20,0	80,0	80,0	20,0	40,0
Croscarmelosa sódica	Desintegrante	6,0	6,0	6,0	24,0	24,0	6,0	12,0
Povidona K-30	Aglutinante	3,0	3,0	3,0	12,0	12,0	3,0	6,0
Estearato de magnesio	Lubricante	0,5	0,5	0,5	2,0	2,0	0,5	1,0
Agua purificada	Solvente	(---) ^a	(---) ^a	(---) ^a	(---) ^a	(---) ^a	(---) ^a	(---) ^a
Peso total Teórico del Núcleo del Comprimido		100,0	100,0	100,0	400,0	400,0	100,0	200,0
Sistema de Recubrimiento Opadry	Recubrimiento	Ver nota al pie b.						
a: Se evapora durante los procesos de secado y recubrimiento								
b: El recubrimiento es opcional, pero puede usarse por razones cosméticas. El nivel esperado de recubrimiento es entre 2,5-10%, con preferencia entre 3-6%. Se aplica a todas las formulaciones descritas aquí.								

Estos comprimidos prototípicos se evaluaron para determinar los atributos de calidad farmacéutica estándar, incluida la disolución (empleando un aparato de disolución del tipo canasta equipado con un espectrofotómetro ultravioleta adecuado, con agitación a 50 rpm y un medio de prueba de disolución ácida que contenía HCl 0,05N).

En los ensayos clínicos de fase III planificados para la evaluación del COMPUESTO 1 en el tratamiento del síndrome coronario agudo y prevención secundaria, la dosis de 2,5 mg de la Formulación 1C se planea para administración como dosis de mantenimiento.

El "Síndrome coronario agudo" incluye cualquier grupo de síntomas clínicos compatibles con la isquemia aguda de miocardio. La isquemia aguda de miocardio es el dolor de pecho producido por insuficiente suministro de sangre al músculo cardíaco que surge de la enfermedad arterial coronaria (también llamada

enfermedad cardíaca coronaria). El síndrome coronario agudo de este modo cubre el espectro de las afecciones clínicas que oscilan desde la angina inestable hasta el infarto de miocardio no de onda Q e infarto de miocardio de onda Q. Los síntomas pueden incluir dolor de pecho, falta de aire, náuseas, vómitos, diaforesis (sudoración), palpitaciones, ansiedad o un sentido de muerte inminente y sensación de sentirse agudamente enfermo.

“Prevención secundaria” se refiere al tratamiento de pacientes que ya han sufrido un evento cardiovascular significativo, tal como un ataque cardíaco o accidente cerebrovascular, para prevenir otro evento cardiovascular o cerebrovascular futuro, potencialmente más serio, quizás fatal.

Otra afección cardiovascular para la cual pueden resultar útiles los antagonistas del receptor de trombinas es la enfermedad arterial periférica (“EAP”), también conocida como enfermedad vascular periférica (“EVP”), que ocurre cuando el colesterol y el tejido de cicatrización se integran, formando placa dentro de las arterias, lo que angosta y obstruye las arterias. Las arterias obstruidas causan reducción del flujo sanguíneo a las piernas, lo que puede generar dolor al caminar, y finalmente gangrena y amputación.

Una característica farmacéutica que siempre es importante en las formulaciones administradas por vía oral es la velocidad de disolución. Las especificaciones de la formulación de liberación inmediata requieren que no menos del 75-80% del principio activo se disuelva dentro de un lapso de 30 minutos. En determinadas formulaciones similares a las enumeradas en la Tabla 1, se detectó una reducción no deseada en las velocidades de disolución respecto de algunos comprimidos formulados luego de haberse sometido a la evaluación de estabilidad. En particular, se observó un cambio significativo en los perfiles de la velocidad de disolución entre los lotes de 10 mg de estabilidad inicial y luego de 1 mes (formulados con un peso total de la composición de 100 mg).

Un parámetro particular que puede afectar la disolución del principio activo en una forma de dosificación sólida es la carga de PFA (*es decir*, la relación en peso de PFA al núcleo de comprimido total). Para determinar si la carga de PFA era un factor en la disminución de la disolución exhibida en algunos de los comprimidos del COMPUESTO 1, se prepararon varias formulaciones de cargas de PFA variables y luego se midieron las disoluciones para los lotes recién preparados y aquellos que habían pasado por varias condiciones de estabilidad. Los resultados se muestran en las FIGS. 1 y 2. Los datos de disolución sugieren que con condiciones de humedad/temperatura elevadas la carga de PFA debe ser de menos del 10% para cumplir con el criterio de disolución del 80%. Se encontró que una carga de PFA del 8% cumple con este criterio, y los datos sugieren que sería posible exceder el 8% sin fallar en el criterio de disolución del 80%, si se requiere. Se concluyó que con exploración adicional de los excipientes y sus niveles, una carga de PFA que excede el 10%, quizás hasta aproximadamente el 12%, podría diseñarse en un comprimido que demostrara características de disolución satisfactorias.

Luego de examinar los datos farmacocinéticos de los ensayos clínicos de fase II, se determinó que una dosis inicial de COMPUESTO 1 podría ser apropiada, y que esta dosis inicial podría encontrarse en el rango de 20 a 40 mg. Una dosis de inicio de 40 mg se planea para evaluación en ensayos clínicos de fase III. La pregunta que enfrentaron los formuladores fue qué tamaño de comprimido se requeriría, en particular para la formulación de 40 mg. Para los comprimidos de dosis más altas, podrían desearse dosis de PFA superiores para lograr un tamaño razonable de comprimido, evitar problemas de uniformidad de contenido y controlar el costo de los productos vendidos. De este modo para la formulación de 40 mg, se buscó una comprensión adicional de las características de disolución del COMPUESTO 1.

54

Los datos de disolución también sugieren que la carga de PFA no fue el único factor en la disminución observada de velocidad de disolución. Se formuló la hipótesis de que la reducción de la velocidad de disolución se relacionó con la relación de PFA al desintegrante y humedad. Por consiguiente la disolución podría controlarse ajustando la relación de desintegrante a PFA en la formulación.

Para la evaluación inicial de los efectos de la relación de desintegrante a PFA y el contenido de humedad, se desarrollaron inicialmente tres comprimidos prototípicos de formulación preliminares. Cada comprimido contenía 40 mg de COMPUESTO 1 bisulfato, y los comprimidos pesaban un total de 400, 600 y 800 mg, respectivamente. Cada uno de los prototipos contenía porcentajes idénticos de los siguientes excipientes inactivos: celulosa microcristalina como diluyente (20%), croscarmelosa sódica como desintegrante (6%), povidona como aglutinante (3%), y estearato de magnesio como lubricante (0,5%). La proporción de lactosa monohidrato como diluyente se varió en cada formulación en base al peso total del comprimido y la suma total de las cantidades de excipientes individuales enumerados anteriormente. La Tabla 2 muestra estas tres formulaciones prototipo.

Tabla 2.

Componente	Función	Concentración (mg/comprimido)		
		2A	2B	2C
COMPUESTO 1 Bisulfato	PFA	40	40	40
Lactosa monohidrato	Diluyente	242	383	524
Celulosa microcristalina	Diluyente	80	120	160

Croscarmelosa sódica	Desintegrante	24	36	48
Povidona	Aglutinante	12	18	24
Estearato de magnesio	Lubricante	2	3	4
Total		400	600	800
Desintegrante/PFA		0,6:1	0,9:1	1,2:1
Carga de PFA (PFA/Total)		0,1	0,067	0,05

Estos comprimidos prototípicos se evaluaron para determinar los atributos de calidad farmacéutica estándar, incluyendo disolución (empleando un aparato de disolución del tipo paleta Distek 2100/5100 equipado con un espectrofotómetro ultravioleta apropiado, con agitación a 50 rpm y un medio ácido de ensayo de disolución que contenía HCl 0,01N).

Adicionalmente, las muestras de prueba también se almacenaron en condiciones de estrés (es decir, 40°C de temperatura y 75% de humedad relativa) y se evaluó su disolución. Los resultados de los análisis de la velocidad de disolución de ambas muestras estándar y bajo tensión de cada una de las formulaciones prototipo iniciales se muestran en la FIG. 3. Debe observarse que los datos de disolución asociados con los últimos puntos muestran valores mayores que el valor teórico reivindicado del 100%. Esto se atribuye a la variabilidad en el proceso de fabricación y la metodología de prueba de disolución. Como referencia, una mayoría de los artículos farmacéuticos de liberación inmediata tienen rangos de especificación de ensayo comercial entre 95-105% de lo declarado en la etiqueta.

La inspección de los datos de disolución conduce a las siguientes observaciones. Los comprimidos de 400 mg (1A) exhibieron una caída significativa en la disolución luego de exponerse a condiciones de humedad y

temperatura aceleradas, *es decir*, luego de la captación de cantidades de humedad crecientes. Aproximadamente el 68% del PFA se había disuelto dentro de los 30 minutos a partir de la formulación estresada de 400 mg, comparado con el >95% de todas las otras muestras. La formulación estresada de 400 mg es la única que no cumplió con el estándar de disolución del 75-80% a los 30 minutos. Las observaciones visuales de las muestras de prueba de 40/400 mg estresadas divulgaron una desintegración inadecuada de los gránulos del comprimido a partículas de PFA principal y excipiente. Además, se encontró la existencia de una capa símil gel sobre la superficie de los gránulos del comprimido, teóricamente relacionada con la captación de humedad. En base a estas observaciones, se respaldó la hipótesis de la combinación de la relación de desintegrante a API y el contenido de humedad de los comprimidos que afectan las velocidades de disolución en estas formulaciones de COMPUESTO 1.

Con la finalidad de evaluar esta hipótesis, se diseñó una serie de experimentos que incluyeron controles tanto positivos como negativos. Se formularon tres comprimidos prototipo de la siguiente manera:

- comprimidos de 400 mg que contenían desintegrante a un nivel del 10%, con una relación desintegrante a PFA de 1:1. Este prototipo sirvió como control positivo, *es decir*, para evaluar si la velocidad de disolución de una muestra que anteriormente "falló" podría aumentarse al aumentar la relación de desintegrante a PFA, siendo iguales todos los demás factores.
- comprimidos de 500 mg que contenían desintegrante a un nivel nominal del 6%, con una relación de desintegrante a PFA de 0,75.
- comprimidos de 800 mg que contenían desintegrante a un nivel del 3%, para producir una relación de desintegrante a PFA de 0,6. Este prototipo sirvió como control negativo, *es decir*, para evaluar si la velocidad de

disolución de una muestra anteriormente "aprobada" podría reducirse al reducir la relación de desintegrante a PFA.

La Tabla 3 muestra estas tres formulaciones prototipo adicionales denominadas 3A, 3B y 3C.

Tabla 3.

Componente	Función	Concentración (mg/comprimido)		
Formulación No. →		3A	3B	3C
COMPUESTO 1 Bisulfato	PFA	40	40	40
Lactosa monohidrato	Diluyente	234	588	588
Celulosa microcristalina	Diluyente	72	160	160
Croscarmelosa sódica	Desintegrante	40	24	24
Povidona	Aglutinante	12	24	24
Estearato de magnesio	Lubricante	2	4	4
Agua	Solvente	^a	^a	^a
Total		400	800	800
Desintegrante/PFA		1:1	0,75:1	0,6:1
Carga de PFA (PFA/Total)		0,10	0,08	0,05
a: Se evapora durante el proceso de fabricación				

Estos prototipos adicionales también se almacenaron en condiciones estándar y aceleradas, como se indicó con anterioridad. Los perfiles de disolución de la totalidad de los tres prototipos se visualizan en la FIG. 4. Los datos muestran que las velocidades de disolución de los comprimidos de 40/400 mg estresados

96

mejoraron significativamente al aumentar la relación de desintegrante a PFA a 1:1 (comparando las FIGS. 3 y 4). Por el contrario, al reducir la relación de desintegrante a PFA de los comprimidos de 40/800 mg estresados, la velocidad de disolución se retrasó significativamente. Estos datos sugieren que la manipulación del contenido de humedad de los comprimidos y la relación de desintegrante a PFA dentro de la formulación tiene una influencia sobre las velocidades de disolución de los comprimidos.

En base a los resultados de los estudios descritos con anterioridad, se concluyó que, para la formulación de la dosis de 40 mg, se garantizó una relación umbral de desintegrante a PFA para minimizar la caída mediada por la humedad en la disolución en condiciones de almacenamiento estándar de producto farmacéutico. Como se muestra en la FIG. 4, las formulaciones de 400 y 500 mg (**3A** y **3B**, respectivamente) tienen perfiles de disolución suficientemente robustos, mostrando más del 95% y 90% de disoluciones luego de 30 minutos, respectivamente. En base a lo anterior, y con el deseo de lograr características de disolución superiores en un comprimido de tamaño razonable, se eligió un peso de comprimido de 600 mg (Formulación **2B** en la Tabla 2) como la formulación de la dosis de 40 mg para administrar en los ensayos clínicos de fase III para la evaluación del COMPUESTO 1 en el tratamiento de síndrome coronario agudo y prevención secundaria.

Se encuentra dentro del alcance de esta invención un rango de formulaciones. La dosis de mantenimiento del COMPUESTO 1 puede variarse dentro de un rango de aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 10 mg, con preferencia aproximadamente 1 hasta aproximadamente 2,5 mg. La dosis inicial de COMPUESTO 1 puede variarse dentro de un rango de aproximadamente 10 hasta aproximadamente 50 mg, con preferencia aproximadamente 20 hasta aproximadamente 40 mg. Los pesos totales de dichos comprimidos oscilarán

desde aproximadamente 200 mg hasta aproximadamente 1500 mg, con preferencia desde aproximadamente 200 mg hasta aproximadamente 800 mg. La relación de desintegrante a PFA oscilará desde aproximadamente 0,6 (Formulación No. **2A**) hasta aproximadamente 12 (Formulación No. **1A**). Para la formulación de dosis de carga, se ve favorecido un rango de desintegrante a PFA de entre aproximadamente 0,75 y aproximadamente 1,0. Para la formulación con la dosis de mantenimiento, parecen favorables los rangos de relación de desintegrante a PFA de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 3. Las proporciones de excipientes individuales en la formulación pueden ajustarse dentro de rangos aceptables, como lo entienden los expertos en el arte.

Estos comprimidos se fabrican a través de un proceso que implica una granulación en húmedo de alto corte con una solución acuosa de povidona, secado de la granulación hasta obtener un contenido final de humedad del 0,5-2,0% en un procesador de lecho fluido, mezclado con el lubricante mencionado en una mezcladora de tambor o equivalente, y compactación en una prensa para comprimidos rotativa hasta obtener los comprimidos del peso deseado.

A modo de ejemplo, un proceso de fabricación para la formulación de 1 mg formulación (**1B**) es el siguiente:

1. Disolver la povidona en agua purificada. Mezclar hasta obtener una solución transparente.
2. Pasar el COMPUESTO 1 bisulfato, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, y croscarmelosa sódica a través de tamices de tamaño apropiado.
3. Cargar los principios activos tamizados del Paso 2 en un granulador de tamaño apropiado y mezclar.
4. Asperjar la solución de povidona del Paso 1 sobre la mezcla. Puede agregarse agua adicional para lograr una granulación satisfactoria. Mezclar la granulación húmeda en el granulador.

60

5. Pasar la granulación a través de una malla hacia un procesador de lecho fluido de tamaño apropiado.
6. Secar la granulación hasta lograr una pérdida por secado apropiada.
7. Pasar la granulación seca a través de una malla hacia una mezcladora de tambor de tamaño apropiado.
8. Pasar el estearato de magnesio a través de una malla hacia una malla de tamaño apropiado hacia el mezclador del Paso 7 y mezclar.
9. Compactar los comprimidos del Paso 9 en una bandeja para recubrimiento de tamaño apropiado.
10. Preparar una suspensión de Opadry II en agua purificada.
11. Recubrir los comprimidos usando la suspensión del Paso 11.

Los diluyentes, desintegrantes, aglutinantes y lubricantes específicos mencionados anteriormente no se consideran los únicos aplicables para brindar características farmacéuticas aceptables en las formulaciones del COMPUESTO 1, y otros equivalentes funcionales pueden sustituir a los enumerados. Los diluyentes preferidos comprenden lactosa, incluyendo lactosa monohidrato (polvo impalpable), celulosa microcristalina (*por ej.*, Avicel PH 102), manitol, sorbitol, fosfato tribásico de calcio, fosfato dibásico de calcio, azúcar comprimible, almidón, y sulfato de calcio. La lactosa monohidrato tiene su origen en fuentes bovinas y puede obtenerse de Foremost Farms. Los aglutinantes preferidos comprenden povidona (*por ej.*, PVP K-30), acacia, tragacanto, hidroxipropilcelulosa, almidón pregelatinizado, gelatina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, soluciones azucaradas, tales como sacarosa y sorbitol, y etilcelulosa. Agentes adicionales tales como diluyentes, deslizantes, agentes colorantes y similares, conocidos por un formulador experto, pueden combinarse con los principios enumerados anteriormente. Pueden aplicarse recubrimientos de sellado (*por ej.*, Opadry II Blue) a los núcleos de los comprimidos.

6

Como se usa aquí para las formas de dosificación oral sólidas de la presente invención, el término "diluyente" con respecto a las formulaciones en polvo, se refiere a una sustancia que usualmente conforma la porción principal de la composición o forma de dosificación. Los diluyentes apropiados incluyen azúcares tales como lactosa, sacarosa, manitol, y sorbitol; almidones derivados del trigo, maíz, arroz y papa; y celulosas tales como celulosa microcristalina. Como se ejemplifica en las formulaciones **1A-3D**, puede usarse más de un diluyente en una sola formulación. La proporción total de diluyente en la composición puede variar desde aproximadamente 60% hasta aproximadamente 95% en peso de la composición total, con preferencia desde aproximadamente 80% hasta aproximadamente 90%.

Como se usa aquí para las formas de dosificación sólida de la presente invención, el término "desintegrante" se refiere a una sustancia agregada a la forma de dosificación para ayudarla a disgregarse (desintegrarse) y liberar el(los) agente(s) medicinal(es). Los desintegrantes apropiados incluyen: celulosa microcristalina y celulosas entrecruzadas tales como croscarmelosa sódica; almidones; almidones modificados "solubles en agua fría" tales como carboximetil almidón sódico; gomas naturales y sintéticas tales como acacia, caraya, guar, tragacanto y agar; derivados celulósicos tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica; alginatos tales como ácido algínico y alginato de sodio; arcillas tales como bentonitas; y mezclas efervescentes. Los desintegrantes preferidos comprenden croscarmelosa sódica, almidón, almidón glicolato de sodio, crospovidona y croscarmelosa sódica y celulosa microcristalina. La proporción de desintegrante en la composición puede variar desde aproximadamente 2% hasta aproximadamente 12% en peso de la composición, con mayor preferencia desde aproximadamente 3,5% hasta aproximadamente 6% en peso.

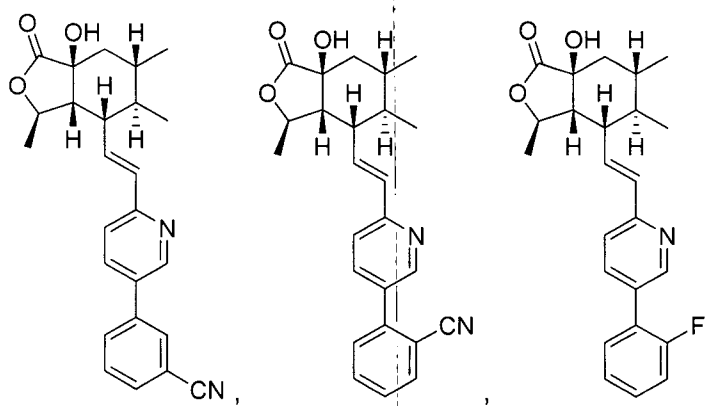
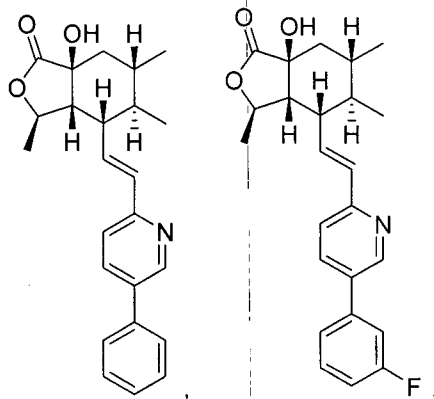
Como se usa aquí para las formas de dosificación sólida de la presente invención, el término "lubricante" se refiere a una sustancia agregada a la forma de dosificación para permitir que el comprimido, luego de compactarse, se libere del molde o matriz reduciendo la fricción o el desgaste. Los lubricantes apropiados incluyen estearatos metálicos tales como estearato de magnesio (grado vegetal), estearato de calcio o estearato de potasio; ácido esteárico; ceras de alto punto de fusión; y lubricantes solubles en agua tales como cloruro de sodio, benzoato de sodio, acetato de sodio, oleato de sodio, polietilenglicoles y d'l-leucina. Los lubricantes preferidos comprenden estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. La proporción de lubricante en la composición puede variar desde aproximadamente 0,1% hasta aproximadamente 2% en peso de la composición, con preferencia aproximadamente 0,5% en peso.

Como se usa aquí para las formas de dosificación sólida de la presente invención, el término "deslizante" se refiere a una sustancia que evita la aglomeración y mejora las características de fluidez de las granulaciones, de modo tal que el flujo sea suave y uniforme. Los deslizantes apropiados incluyen dióxido de silicio y talco. La proporción de deslizante en la composición puede variar desde aproximadamente 0,1% hasta aproximadamente 5% en peso de la composición total, con preferencia desde aproximadamente 0,5% hasta aproximadamente 2% en peso.

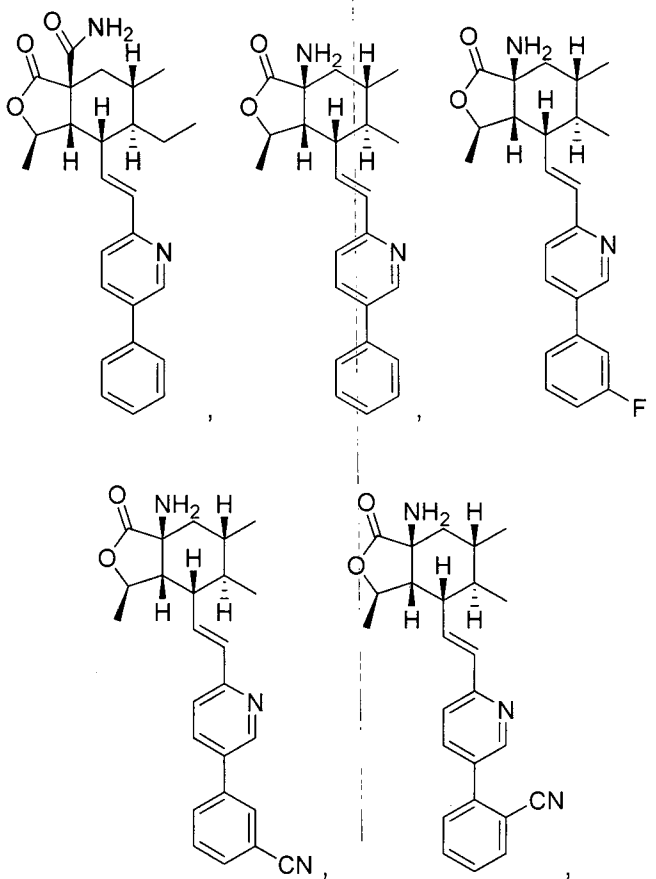
Como se usa aquí para las formas de dosificación sólida de la presente invención, la frase "agentes colorantes" se refiere a una sustancia que aporta coloración a la composición o la forma de dosificación. Dichas sustancias pueden incluir colorantes de calidad alimenticia y colorantes de calidad alimenticia adsorbidos sobre adsorbentes tales como arcilla u óxido de aluminio. La proporción de agente colorante puede variar desde aproximadamente 0,1% hasta

aproximadamente 5% en peso de la composición, con preferencia desde aproximadamente 0,1% hasta aproximadamente 1%.

La presente invención abarca formulaciones de comprimidos de liberación inmediata de cualquier antagonista del receptor de trombina. Se ha demostrado que una variedad de compuestos muestran actividad como antagonistas del receptor de trombina, siendo muchos análogos de la himbacina. Como se divulga en la publicación de EE UU No. 04/0152736, un sub-conjunto de compuestos particularmente preferidos de Fórmula I es el siguiente:

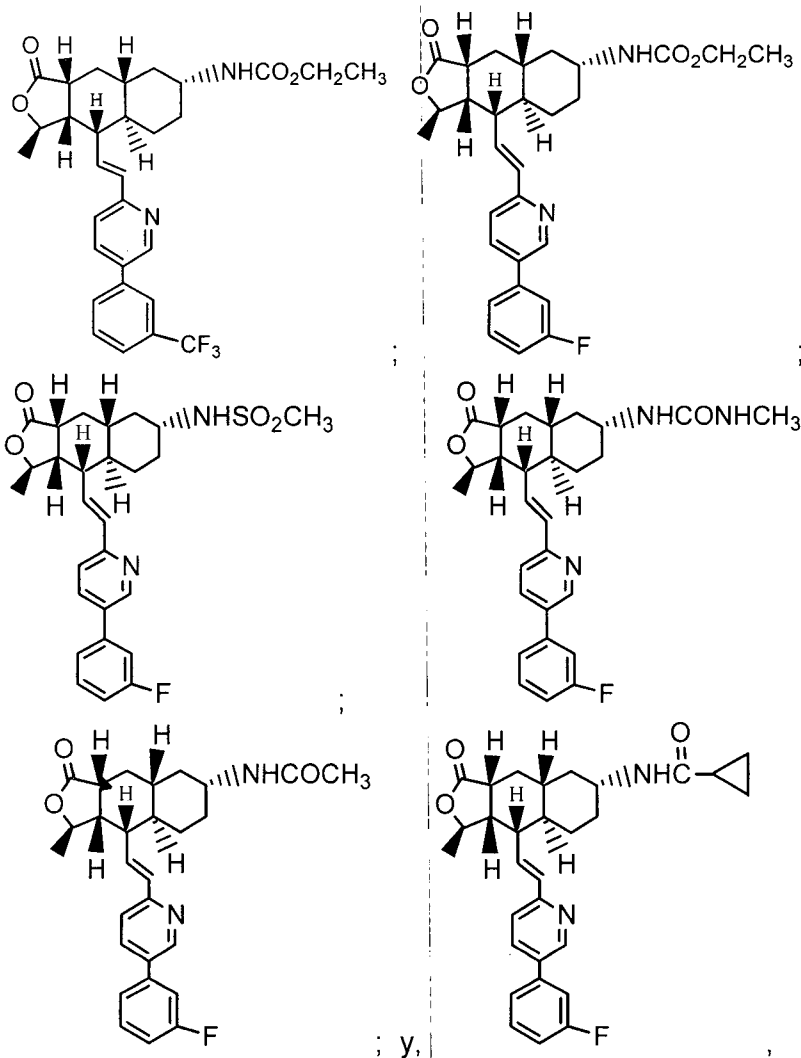


69



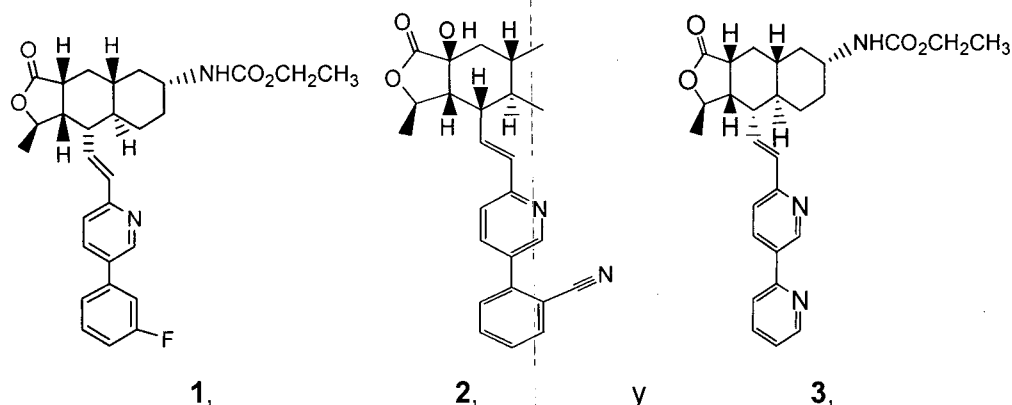
y sus isómeros, sales, solvatos y polimorfos aceptables desde el punto de vista farmacéutico. La publicación de EE UU No. 03/0216437 divulga un sub-conjunto de antagonistas del receptor de trombina de Fórmula II que son a la vez particularmente activos y selectivos. Estos compuestos son los siguientes:

61



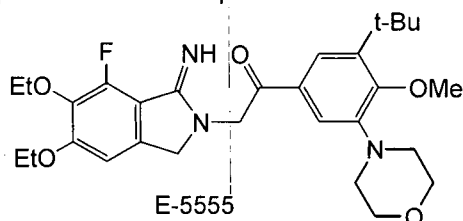
y sus isómeros, sales, solvatos y polimorfos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

Los siguientes compuestos son particularmente favorables en base a sus características de farmacocinética y farmacodinamia:



y sus isómeros, sales, solvatos y polimorfos aceptables desde el punto de vista farmacéutico. La sal bisulfato del COMPUESTO 1 se encuentra actualmente en etapa de desarrollo como antagonista del receptor de trombina por Schering Corp. Su síntesis se divulga en la publicación de EE UU No. 03/0216437, publicada el 20 de noviembre de 2003, publicación que también divulga el Compuesto 3. El Compuesto 2 se divulga en la Patente de EE UU No. 6.645.987.

Otros compuestos para usar en las combinaciones de la presente invención se divulgan en cualquiera de las Patentes de EE UU Nos. 6.063.847 y 6.326.380, las Publicaciones de Patente de EE UU 03/0203927, 03/0216437, 04/0192753 y 04/0176418, la totalidad de las cuales se incorpora aquí a modo de referencia en su totalidad. Las combinaciones que incluyen uno o más agentes adicionales que muestran actividad como antagonistas del receptor de trombina también se encuentran dentro del alcance de la presente invención, incluyendo E5555 actualmente en etapa de desarrollo por Eisai:



Los compuestos para usar en las combinaciones de la presente invención pueden formar bases libres y sales, de las cuales las farmacéuticamente aceptables también se encuentran dentro del alcance de esta invención. El

término "sal(es)", como se emplea aquí, denota sales ácidas formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos. Se prefieren las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico (*es decir*, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque también son útiles otras sales. Las sales del compuesto de los principios activos anteriores pueden formarse, por ejemplo, haciendo reaccionar los agentes activos anteriores con una cantidad equivalente de ácido o base en un medio tal como aquel en el cual la sal precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización.

Las sales de adición con ácido ejemplificativas incluyen acetatos, ascorbatos, benzoatos, bencensulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, alcanforatos, alcanforsulfonatos, fumaratos, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, lactatos, maleatos, metansulfonatos, naftalensulfonatos, nitratos, oxalatos, fosfatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, tartratos, tiocianatos, toluensulfonatos (también conocidos como tosilatos), y similares. Además, los ácidos que generalmente se consideran aptos para la formación de sales útiles desde el punto de vista farmacéutico obtenidas de compuestos farmacéuticos básicos se tratan, por ejemplo, en el texto escrito por S. Berge *et al*, *Journal de Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. de Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Anderson *et al*, *The Practice de Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; y en *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. en su sitio en Internet). Estas divulgaciones se incorporan aquí a modo de referencia.

Todas estas sales pretenden ser sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico dentro del alcance de la invención y todas las sales con ácidos y bases se consideran equivalentes a las formas libres de los correspondientes compuestos para los fines de la invención.

Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los presentes compuestos (incluyendo los de las sales y

69

los solvatos de los compuestos), tales como aquellos que pueden existir debido a carbonos asimétricos en varios sustituyentes, incluyendo formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos), formas rotaméricas, atropisómeros y formas diastereómeras, se consideran dentro del alcance de esta invención. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden estar, por ejemplo, sustancialmente libres de otros isómeros, o pueden estar mezclados, por ejemplo, como racematos o con todos los demás estereoisómeros, u otros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración S o R como se define en las Recomendaciones *IUPAC* de 1974. El uso de los términos "sal", "solvato," "profármaco" y similares pretende aplicarse igualmente a la sal, el solvato y el profármaco de los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos o profármacos de los compuestos de la invención.

A diferencia de lo que se muestra en el ejemplo operativo o según se indique de otro modo, se entiende que todos los números usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones que expresen cantidades de principios, condiciones de reacción y demás, están modificados en todos los casos por el término "aproximadamente." La descripción que antecede no pretende detallar todas las modificaciones y variaciones de la invención. Aquellos con experiencia en el arte apreciarán que pueden realizarse cambios a las realizaciones descritas anteriormente sin apartarse del concepto de la invención. Se entiende, por lo tanto, que la invención no está limitada a las realizaciones particulares descritas con anterioridad, sino que pretende cubrir modificaciones que se encuentren dentro del espíritu y el alcance de la invención, según lo define el lenguaje de las reivindicaciones que siguen.

69

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descrito y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo.

1. Una composición farmacéutica sólida para administración oral que comprende el COMPUESTO 1 o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico y por lo menos un desintegrante, donde la proporción de COMPUESTO 1 es menor de aproximadamente 10% del peso de la composición.
2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual dicha composición es un comprimido.
3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual la proporción de COMPUESTO 1 es menor de aproximadamente 7% del peso de la composición.
4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual la relación de desintegrante a COMPUESTO 1 está comprendida entre aproximadamente 0,6 y aproximadamente 12 en una base peso/peso.
5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual dicha relación está comprendida entre aproximadamente 0,75 y aproximadamente 1,0.
6. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, en la cual dicha relación es de aproximadamente 0,9.
7. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, en la cual dicha relación es de aproximadamente 2,4.
8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual el peso del COMPUESTO 1 está comprendido entre aproximadamente 10 y aproximadamente 50 mg y el peso total de la composición está comprendido entre aproximadamente 200 y aproximadamente 1500 mg.



9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual el peso del COMPUESTO 1 es de aproximadamente 40 mg y el peso total de la composición está comprendido entre aproximadamente 400 y aproximadamente 800 mg.
10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual el peso del COMPUESTO 1 es de aproximadamente 40 mg y el peso total de la composición es de aproximadamente 600 mg.
11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual el peso del COMPUESTO 1 está comprendido entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 10 mg y el peso total de la composición está comprendido entre aproximadamente 100 mg y 400 mg.
12. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual el peso del COMPUESTO 1 es de aproximadamente 2,5 mg y el peso total de la composición es de aproximadamente 100 mg.
13. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual el COMPUESTO 1 es una sal bisulfato.
14. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 que produce una disolución en 30 minutos de COMPUESTO 1 de por lo menos aproximadamente 80%.
15. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 que produce una disolución en 30 minutos de COMPUESTO 1 de por lo menos aproximadamente 85%.
16. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 en la cual dicho desintegrante se selecciona del grupo que consiste en croscarmelosa sódica, almidón, almidón glicolato de sodio, crospovidona y celulosa microcristalina.



17. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 en la cual dicho desintegrante es croscarmelosa sódica.
18. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 que además comprende por lo menos un diluyente, por lo menos un aglutinante y por lo menos un lubricante.
19. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18 en la cual dicho diluyente se selecciona de uno o más del grupo que consiste en lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, manitol, sorbitol, fosfato tribásico de calcio, fosfato dibásico de calcio, azúcar comprimible, almidón y sulfato de calcio.
20. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18 en la cual dicho diluyente se selecciona de uno o más del grupo que consiste en lactosa monohidrato y celulosa microcristalina.
21. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18 en la cual dicho aglutinante se selecciona del grupo que consiste en povidona, acacia, tragacanto, hidroxipropilcelulosa, almidón pregelatinizado, gelatina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, soluciones azucaradas, tales como sacarosa y sorbitol, y etilcelulosa.
22. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18 en la cual dicho aglutinante es povidona.
23. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18 en la cual dicho lubricante se selecciona del grupo que consiste en estearato de magnesio, ácido esteárico y talco.
24. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18 en la cual dicho lubricante es estearato de magnesio.
25. Una composición farmacéutica sólida para administración oral que comprende aproximadamente 40 mg de Compuesto 1 o una de sus sales

aceptables desde el punto de vista farmacéutico y por lo menos aproximadamente 5% en peso de un desintegrante.

26. La composición de acuerdo con la reivindicación 25, en la cual el peso total de dicha composición está comprendido entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 1000 mg.

27. La composición de acuerdo con la reivindicación 25, en la cual el peso total de dicha composición es de aproximadamente 600 mg.

28. La composición de acuerdo con la reivindicación 25, en la cual dicha composición es un comprimido.

29. Una composición farmacéutica sólida para administración oral que comprende:

<u>Principio</u>	<u>Cantidad (mg)</u>
COMPUESTO 1 Bisulfato	40
Lactosa monohidrato	383
Celulosa microcristalina	120
Croscarmelosa sódica	36
Povidona	18
Estearato de magnesio	3.

30. Una composición farmacéutica sólida para administración oral que comprende aproximadamente 2,5 mg de Compuesto 1 o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico y por lo menos aproximadamente 5 por ciento en peso de un desintegrante.

31. La composición de acuerdo con la reivindicación 30, en la cual el peso total de dicha composición está comprendido entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 400 mg.

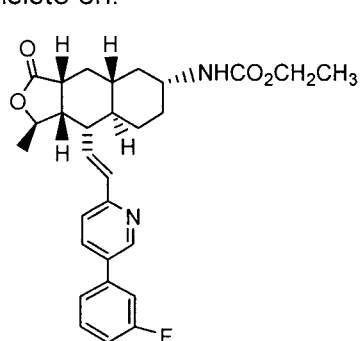
32. La composición de acuerdo con la reivindicación 30, en la cual el peso total de dicha composición es de aproximadamente 100 mg.

33. La composición de acuerdo con la reivindicación 30, en la cual dicha composición es un comprimido.

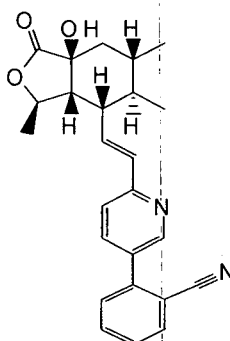
34. Una composición farmacéutica sólida para administración oral que comprende:

<u>Principio</u>	<u>Cantidad (mg)</u>
COMPUESTO 1 Bisulfato	2,5
Lactosa monohidrato	68
Celulosa microcristalina	20
Croscarmelosa sódica	6
Povidona	3
Estearato de magnesio	0,5.

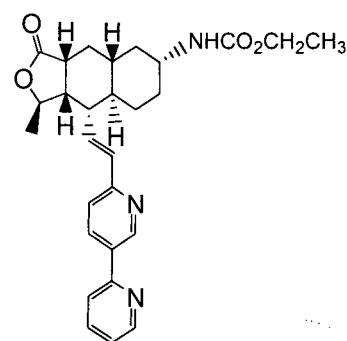
35. Una formulación de comprimidos de liberación inmediata de un antagonista del receptor de trombina que produce una disolución en 30 minutos de dicho antagonista del receptor de trombina de por lo menos aproximadamente 80%, en la cual dicho antagonista del receptor de trombina se selecciona del grupo que consiste en:



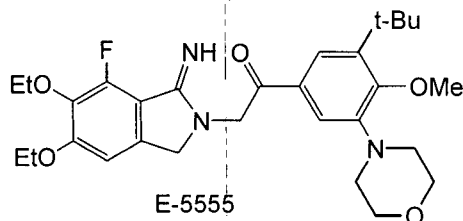
1;



2;



3; y,



36. Uso de la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 5, 9, 12, 25, 30 y 35, caracterizado porque es para la manufactura de un medicamento para el tratamiento del síndrome coronario agudo.

37. Uso de la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 5, 9, 12, 25, 30 y 35, caracterizado porque es para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de un paciente que necesita la prevención secundaria.

38. Uso de la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 5, 9, 12, 25, 30 y 35, caracterizado porque es para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad arterial periférica.

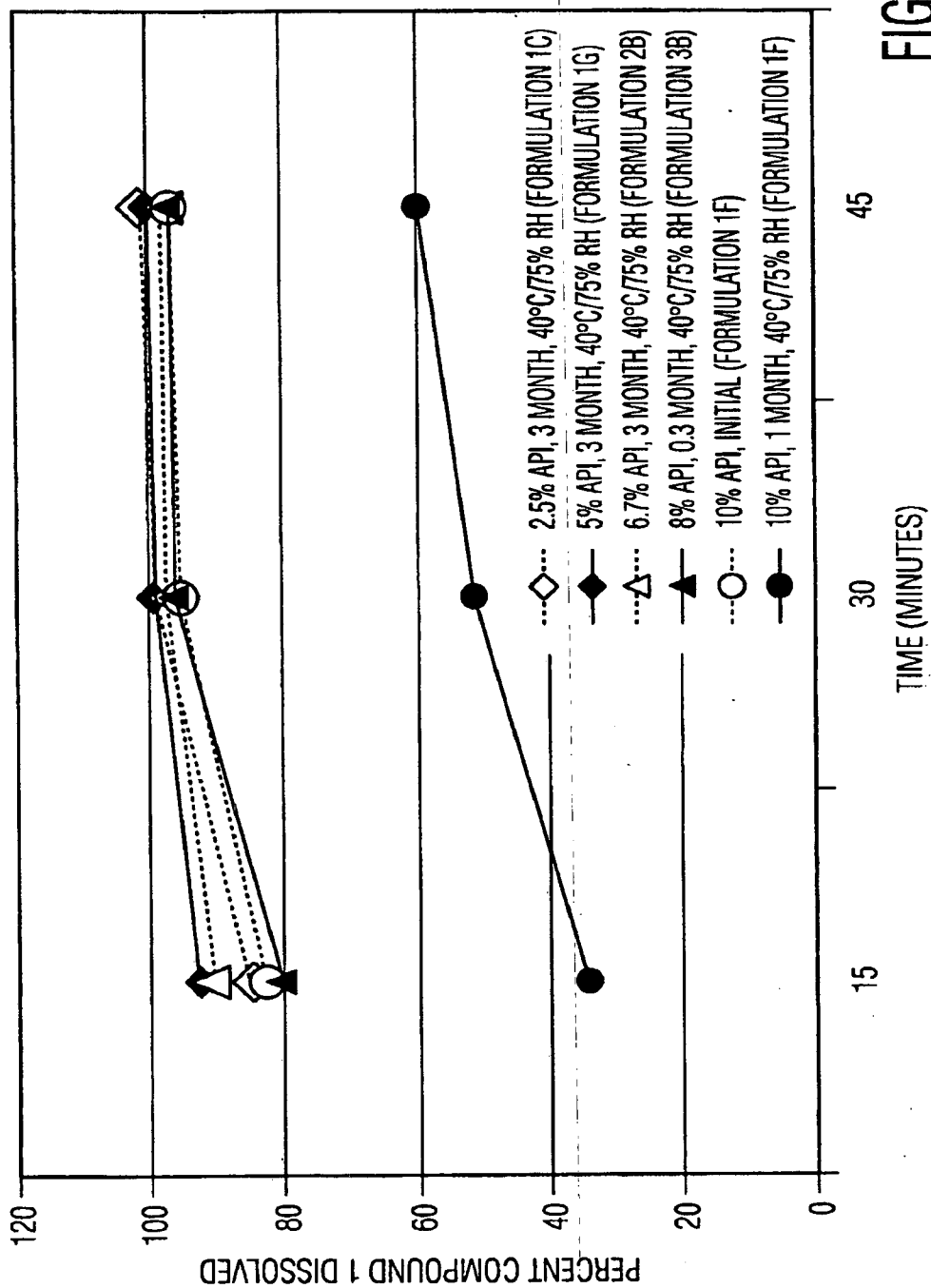
p. p. de: SCHERING CORPORATION

RESUMEN DE LA INVENCION

Se brindan formulaciones de liberación inmediata para administración oral de un antagonista del receptor de trombina. Ciertas formulaciones de carga de PFA superior demuestran captación suficiente de humedad luego del almacenamiento en condiciones de estrés para retrasar la disolución. Las formulaciones de la presente invención incorporan cargas de PFA inferiores o elevadas relaciones de desintegrante a PFA, que se encontró son necesarias para lograr las velocidades de desintegración requeridas para un desempeño de liberación inmediata.

26

1/4



2/4

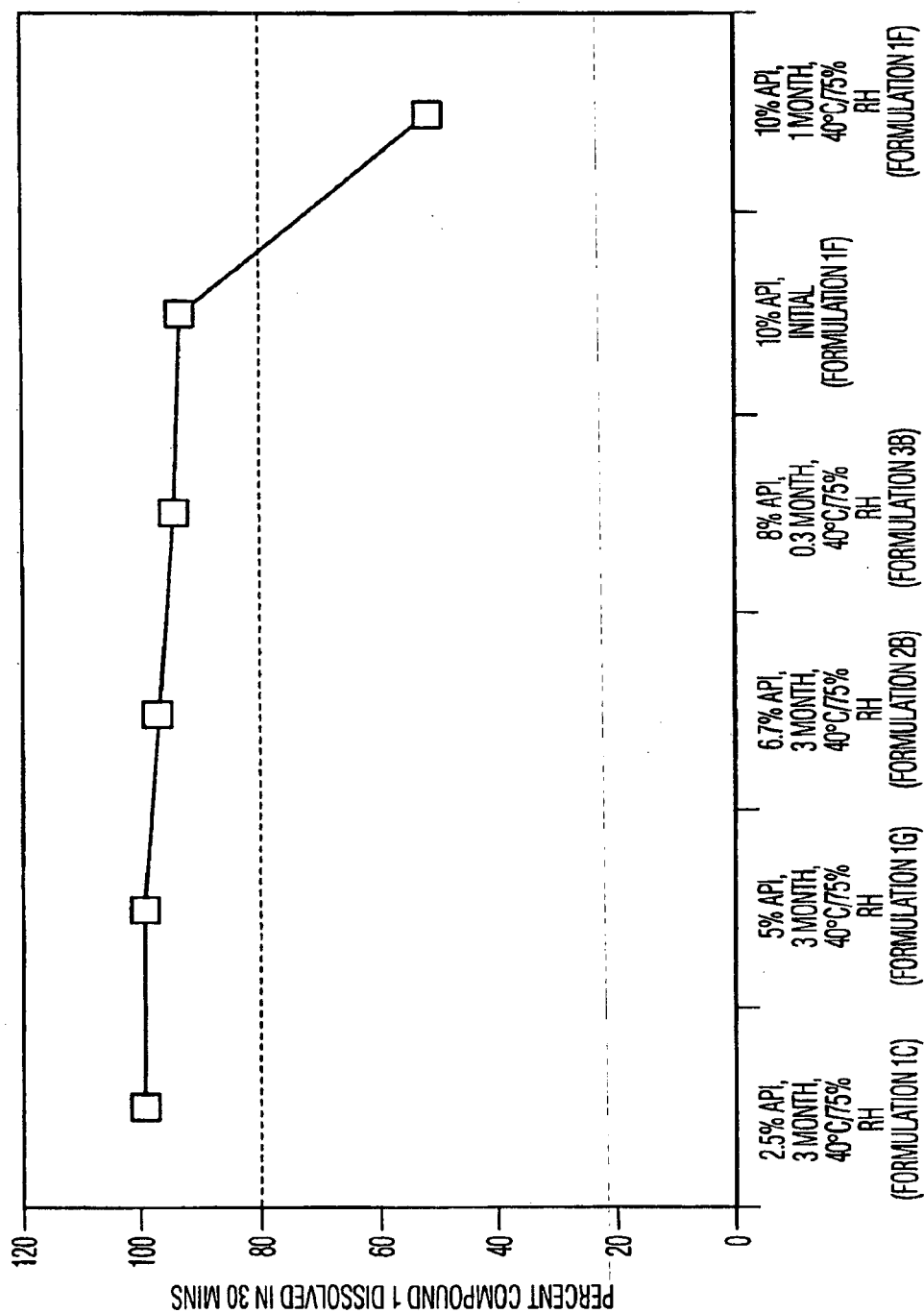


FIG. 2

28

3/4

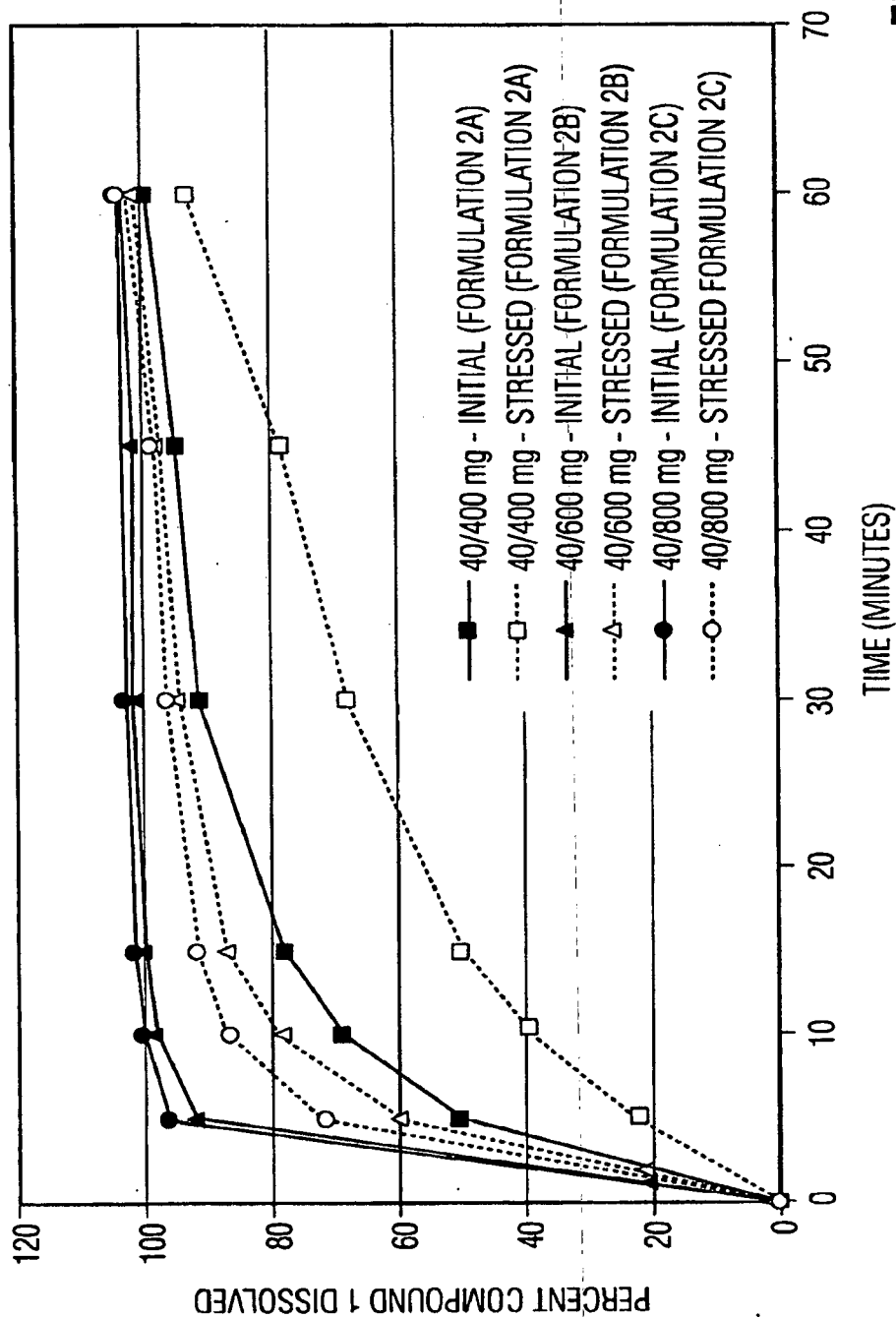


FIG. 3

4/4

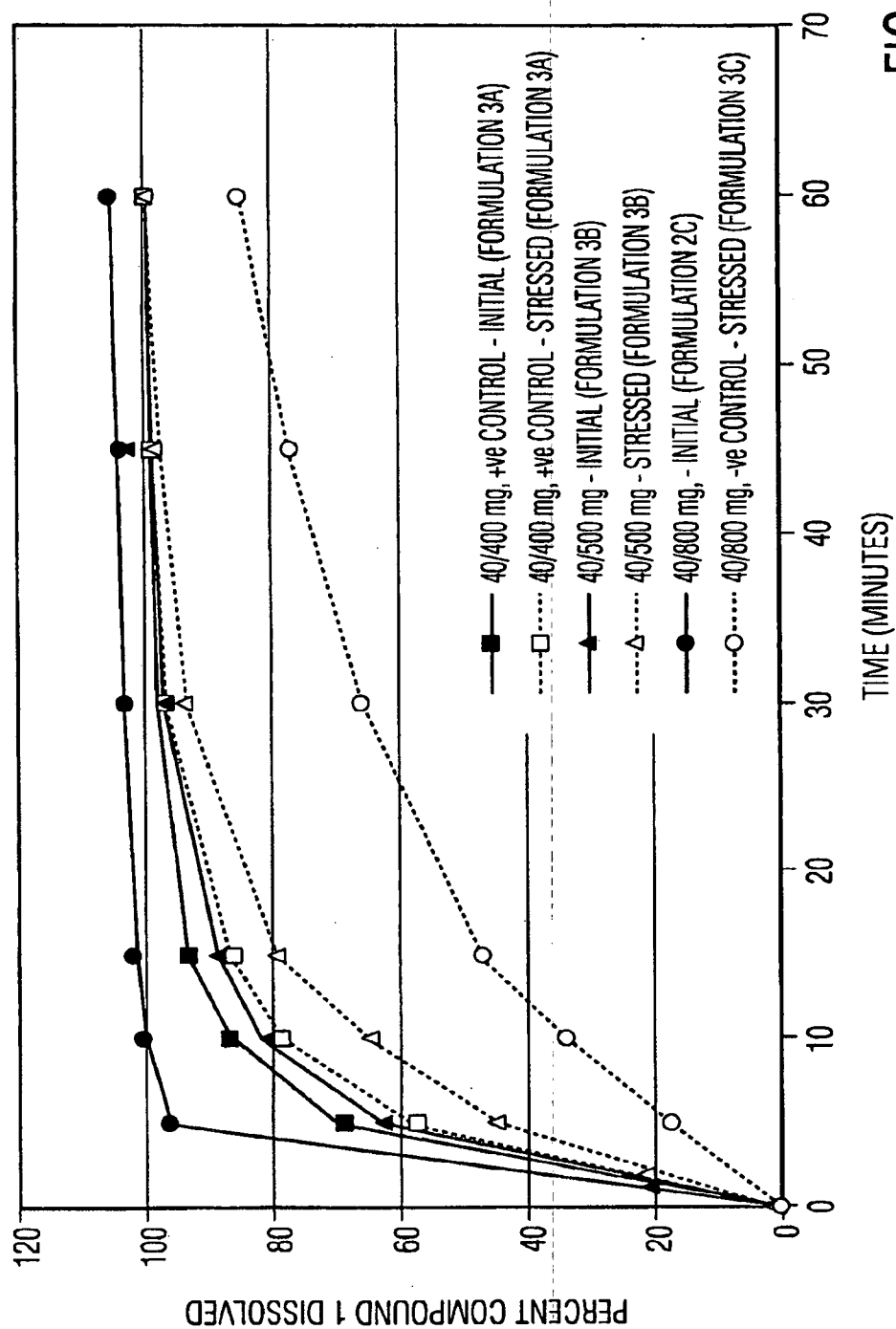


FIG. 4

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44bis)

Applicant's or agent's file reference PD06499	FOR FURTHER ACTION		See item 4 below
International application No. PCT/US2007/015168	International filing date (<i>day/month/year</i>) 29 June 2007 (29.06.2007)	Priority date (<i>day/month/year</i>) 30 June 2006 (30.06.2006)	
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237			
Applicant SCHERING CORPORATION			

1. This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 <i>bis</i> .1(a).	
2. This REPORT consists of a total of 11 sheets, including this cover sheet.	
In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.	
3. This report contains indications relating to the following items:	
☒ Box No. I	Basis of the report
☐ Box No. II	Priority
☒ Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
☒ Box No. IV	Lack of unity of invention
☒ Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
☒ Box No. VI	Certain documents cited
☐ Box No. VII	Certain defects in the international application
☒ Box No. VIII	Certain observations on the international application
4. The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44bis.3(c) and 93bis.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44bis .2).	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland		Date of issuance of this report 06 January 2009 (06.01.2009)
Facsimile No. +41 22 338 82 70		Authorized officer Simin Baharlou
Form PCT/IB/373 (January 2004)		e-mail: pt09.pct@wipo.int

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

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

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2007/015168

International filing date (day/month/year)
29.06.2007

Priority date (day/month/year)
30.06.2006

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K9/20 A61K31/4418 A61K31/444 A61K31/5377

Applicant
SCHERING CORPORATION

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

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

2. FURTHER ACTION

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

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

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

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

Name and mailing address of the ISA:



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

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

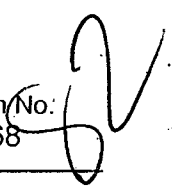
Authorized Officer

Sproll, Susanne

Telephone No. +49 89 2399-8956



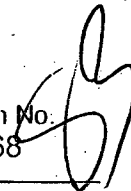
**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No. 
PCT/US2007/015168

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No. 
PCT/US2007/015168

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

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

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 36-38

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 36-38 relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

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

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

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

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

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

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

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

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

☐ See Supplemental Box for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2007/015168

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees, the applicant has, within the applicable time limit:
- ☐ paid additional fees
 - ☐ paid additional fees under protest and, where applicable, the protest fee
 - ☐ paid additional fees under protest but the applicable protest fee was not paid
 - ☒ not paid additional fees
2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.
3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is
- ☐ complied with
 - ☒ not complied with for the following reasons:
see separate sheet
4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:
- ☐ all parts.
 - ☒ the parts relating to claims Nos. 1-34, 35-38 (in part)

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-34</u>
	No: Claims	<u>35-38</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-38</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-38</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2007/015168

Box No. VI Certain documents cited

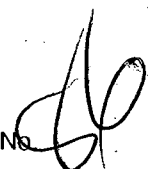
1. Certain published documents (Rules 43*bis*.1 and 70.10)
and / or
2. Non-written disclosures (Rules 43*bis*.1 and 70.9)
see form 210

Box No. VIII Certain observations on the international application

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

see separate sheet

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

International application No. 

PCT/US2007/015168

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 36-38 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 39.1(iv)/67.1(iv) PCT.

Re Item IV

Lack of unity of invention

1. The following (groups of) inventions have been identified:

Invention 1 (claims 1-34, 35-38 (in part)):

A solid pharmaceutical formulation, resp. an immediate release tablet formulation, comprising compound 1 (see claims 1-35) and the medical use thereof for treating acute coronary syndrome or peripheral arterial disease (see claims 36-38).

Invention 2 (claims 35-38 (in part)):

An immediate release tablet formulation comprising compound 2 of claim 35 and the medical use thereof (see claims 36-38).

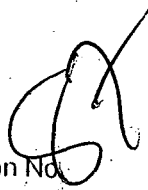
Invention 3 (claims 35-38 (in part)):

An immediate release tablet formulation comprising compound 3 of claim 35 and the medical use thereof (see claims 36-38).

Invention 4 (claims 35-38 (in part)):

An immediate release tablet formulation comprising compound E-5555 of claim 35 and the medical use thereof (see claims 36-38).

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

International application No. 

PCT/US2007/015168

2. The present application does not comply with the requirements of unity of invention (Rule 13.1 PCT). The four (groups of) inventions as defined above are not linked by a single common inventive concept, because they do not share the same or corresponding special technical feature(s) making up a contribution (novel and non-obvious) over the prior art.

Independent claims 1, 25, 29, 30 and 34 refer to solid pharmaceutical formulations comprising compound 1. Independent claim 35 refers to tablet formulations comprising compounds 1, 2, 3 or E-5555.

Therefore, the single general concept in common for inventions 1-4 is only a solid pharmaceutical formulation. Such a formulation is known from the prior art such as D1 (US 2004/176418). Since a general novel and inventive concept is lacking, lack of unity of the invention arises.

The search has been carried out for the first invention only and this opinion is therefore restricted to the first invention as well.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Reference is made to the following document:

D1: US 2004/176418 A1 (THIRUVENGADAM TIRUVETTIPURAM K [US] ET AL
WU WENXUE [US]) 9 September 2004 (2004-09-09)

Unless otherwise indicated, reference is made to the relevant passages emphasized in the International Search Report.

2. Claims 36-38 relate to a subject-matter considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 39.1(iv)/67.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as

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

International application No. 

PCT/US2007/015168

patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions, for use in a first or further medical treatment.

3. For the purpose of the search and this opinion, the term "compound 1" used in the claims has been interpreted in connection with the description, which defines "compound 1" on p. 1, l. 29 - p. 2, l. 6 (see Item VIII, 1.).

4. Novelty (Article 33(1) and 33(2) PCT)

The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 35-38 is not new in the sense of Article 33(2) PCT.

Document D1 discloses tablets comprising compound 1 and their use for the medical indications as claimed in present claims 36-38 (see also Item VIII, 2. and 3.).

The subject-matter of present claims 1-34 appears to be new in the sense of Article 33(2) PCT.

5. Inventive step (Article 33(1) and 33(3) PCT)

The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-38 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

The document D1 is regarded as being the closest prior art to the subject-matter of claims 1-34, and discloses tablets comprising compound 1. D1 suggests using the same disintegrants as defined in present claim 16, the same diluents as defined in present claim 19, the same binders as defined in present claim 21 and the same lubricants as defined in present claim 23. All these excipients are standard excipients which a person skilled in the art would routinely use for preparing an immediate

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

International application No. 

PCT/US2007/015168

release tablet formulation of compound 1. It is only a matter of standard experimentation to arrive at a tablet having the desired fast release profile. It is part of the general knowledge of the skilled person that a higher percentage of disintegrant in the tablet results in a faster release of the active. It is clear that an immediate release tablet comprising a high amount of active requires the inclusion of a correspondingly high amount of disintegrant. It is also obvious for the skilled person that the amount of active in a tablet formulation influences the release rate and cannot be indefinitely high. The adjustment of amounts of active and excipients is part of the standard experimentation needed for developing a tablet with the desired release profile. The applicant acknowledges himself that even higher percentages than the claimed less than 10% of active can result in satisfactory dissolution characteristics depending on the excipients (descr. p. 10, l. 18-21).

In this context, it is added that microcrystalline cellulose used in the examples has not only the function of a diluent, but also that of a disintegrant. However, this has apparently not been taken into account when calculating the disintegrant/active agent ratios, see tables 2 and 3 of the description.

6. Industrial applicability (Article 33(1) and 33(4) PCT)

Claims 1-38 of the present application appear to meet the requirements of Article 33(4) PCT regarding industrial applicability.

Re Item VI

Certain documents cited

Certain published documents

Application No Patent No	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO 2007/117621 A	18/10/2007	05/04/2007	06/04/2006

Re Item VIII

Certain observations on the international application

The application does not meet the requirements of Article 6 PCT, because claims 1, 3, 4, 8-15, 25, 29, 30, 34, 35, 37 are not clear.

1. Claims 1, 3, 4, 8-15, 25, 29, 30, 34 do not define clearly the subject-matter for which protection is sought: The term "compound 1" is not clear. For the purpose of the search and this opinion, the claims have been interpreted in connection with the description, which defines "compound 1" on p. 1, l. 29 - p. 2, l. 6. However, the meaning of the terms of a claim should be clear from the wording of the claim alone.
2. Claims 14, 15 and 35 do not meet the requirements of Article 6 PCT in that the matter for which protection is sought is not clearly defined. The claims attempt to define the subject-matter in terms of the result to be achieved, which merely amounts to a statement of the underlying problem, without providing the technical features necessary for achieving this result.
In this context, the above examination for said claims has been based on what the examiner considered the technical features referring to said claims (and being unitary, see item IV), i.e., prima facie, for claims 14 and 15 a solid pharmaceutical formulation comprising compound 1 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof and at least one disintegrant, wherein the amount of compound 1 is less than 10% of the weight of the formulation, and for claim 35 a tablet formulation of compound 1 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.
3. The subject-matter of claim 37 is not clear because of the term "secondary prevention". From the wording of the claim alone, its meaning is not clear.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



91

(43) International Publication Date
10 January 2008 (10.01.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/005353 A2

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

(21) International Application Number:

PCT/US2007/015168

(22) International Filing Date: 29 June 2007 (29.06.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/817,821

30 June 2006 (30.06.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **SCHERING CORPORATION** [US/US]; 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **GUPTA, Rajan** [IN/US]; 17 Shields Lane, Bridgewater, NJ 08807 (US). **CHAWDRY, Suliman** [US/US]; 900 Irving Street, South Plainfield, NJ 07080 (US). **DUGGIRALA, Srinivas, S.** [US/US]; 4 Esposito Lane, Raritan, NJ 08869 (US).

(74) Agent: **REINHARDT, Gerard, E.**; Schering-Plough Corporation, 2000 Galloping Hill Road, Mail Stop K-6-1 1990, Kenilworth, New Jersey 07033-0530 (US).

(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, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, 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.

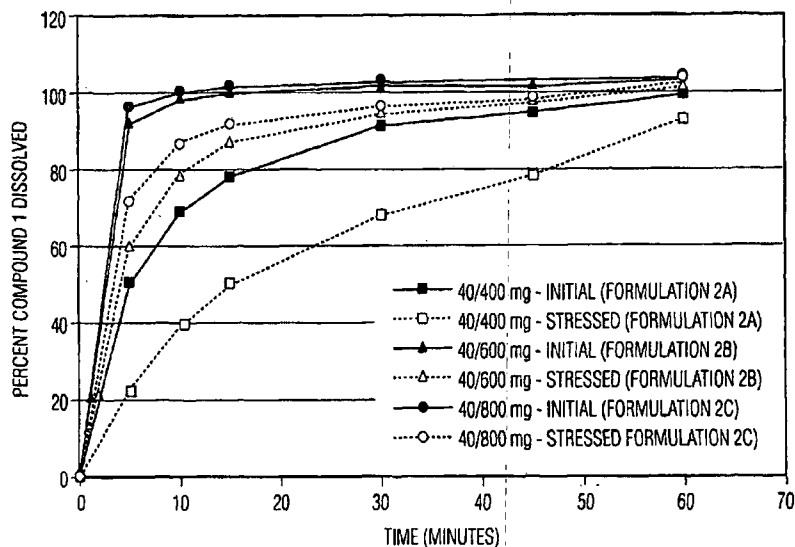
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT,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

Published:

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

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

(54) Title: IMMEDIATE-RELEASE TABLET FORMULATIONS OF A THROMBIN RECEPTOR ANTAGONIST



(57) Abstract: Immediate-release formulations for oral administration of a thrombin receptor antagonist are provided. Certain formulations of higher API loading demonstrate sufficient moisture uptake after storage at stressed conditions to retard dissolution. The formulations of the present invention incorporate either lower API loading or elevated disintegrant-to-API ratios, found necessary to achieve disintegration rates required for immediate-release performance.

WO 2008/005353 A2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/015168

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/20 A61K31/4418 A61K31/444 A61K31/5377

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, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2004/176418 A1 (THIRUVENGADAM TIRUVETTIPURAM K [US] ET AL WU WENXUE [US]) 9 September 2004 (2004-09-09) abstract paragraphs [0013], [0069] - [0113]	1-38
A	US 2003/216437 A1 (CHACKALAMANNIL SAMUEL [US] ET AL CHACKALAMANNIL SAMUEL [US] ET AL) 20 November 2003 (2003-11-20) cited in the application example 2 paragraphs [0002], [0044] - [0046], [0185] - [0193]	1-38
E	WO 2007/117621 A (SCHERING CORP [US]; VELTRI ENRICO P [US]; GREENLEE WILLIAM J [US]) 18 October 2007 (2007-10-18) page 18, line 28 - page 20, line 21	1-38

☐ 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

18 February 2008

Date of mailing of the international search report

13/05/2008

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

Sprö11, Susanne

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/015168

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 36-38 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search reportcovers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-34, 35-38 (in part)

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-34, 35-38 (in part)

A solid pharmaceutical formulation, resp. an immediate release tablet formulation, comprising compound 1 (see claims 1-35) and the medical use thereof for treating acute coronary syndrome or peripheral arterial disease (see claims 36-38).

2. claims: 35-38 (in part)

An immediate release tablet formulation comprising compound 2 of claim 35 and the medical use thereof (see claims 36-38).

3. claims: 35-38 (in part)

An immediate release tablet formulation comprising compound 3 of claim 35 and the medical use thereof (see claims 36-38).

4. claims: 35-38 (in part)

An immediate release tablet formulation comprising compound E-5555 of claim 35 and the medical use thereof (see claims 36-38).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/015168

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2004176418	A1	09-09-2004	NONE	
US 2003216437	A1	20-11-2003	US 2007179187 A1 US 2007270439 A1	02-08-2007 22-11-2007
WO 2007117621	A	18-10-2007	NONE	



No. 09-008875- -00000-0000

Fecha: 2009-01-30 17:01:03 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 95



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD

☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL

☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO

☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Claudia M Nueva Cortes
Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Conmutador: 3 82 08 40

Fax: 350 52 20

E-mail: info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
SCHERING CORPORATION

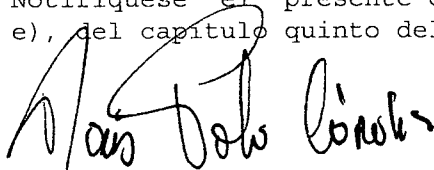
REFERENCIA	Radicación No.	9 8875
	Solicitud internacional	PCT/US2007/015168
	Fecha inicio fase nacional	30/01/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	2257

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

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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

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


DORIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe de la división de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 27 FEB. 2009
adpall