

**SEÑOR
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

E. S. D.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 01046749 00000004

Folios: 24

Fecha (ANS): 2004-09-30 13:12:30

Trámite : 002 PATENTES 0 1 REGISTRO/ 329 COMPLEMEN

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REF: Expediente 01-046-749

TÍTULO SOLICITADO: "Composiciones farmacéuticas con agente de tipo biguanida para el tratamiento de diabetes"

SOLICITANTE: Smithkline Beecham PLC

APODERADO: Germán Castillo Grau

TRÁMITE: Remisión de información

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de la firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655 del C.S.J, obrando en mi propio nombre y representación, con el propósito de coadyuvar en la decisión que sobre la solicitud de patente de la referencia se adoptará próximamente, por este escrito me permito remitir información fundamentada que demuestra que la solicitud en mención no cumple los requisitos de novedad y altura inventiva exigidos por la Decisión 486 de 2000, y que por ello, debería su despacho abstenerse de concederle el privilegio solicitado.

Además de la defensa del orden jurídico vigente en materia de propiedad industrial, el presente escrito se fundamenta en la necesidad de evitar que la concesión de la solicitud vulnere la libre competencia, y restrinja el mercado farmacéutico en perjuicio de los consumidores colombianos.

Para el efecto, me permito hacer una breve descripción de antecedentes relacionados con la solicitud de la referencia, como sigue:

I. CARENCIA DE NOVEDAD Y NIVEL INVENTIVO DE LAS REIVINDICACIONES 1 A 14

En primer término, es necesario examinar el contenido de las reivindicaciones, como sigue:

1. La reivindicación 1 textualmente reclama una "Composición de uso médico para el tratamiento de la diabetes mellitus y las condiciones asociadas co la misma, caracterizada por comprender en dosis eficaz no tóxica, un sensibilizador a insulina y un agente antihiperoglucémico del tipo biguanida, y un vehículo farmacéuticamente aceptable para la misma".
2. Tanto la reivindicación 1 independiente señalada, como las reivindicaciones que dependen de ella, pretenden en resumen la protección de composiciones farmacéuticas y cantidades de los ingredientes activos dentro de la misma, de las siguientes características:
 - Composición que comprende como ingredientes activos: sensibilizador a insulina y un agente antihiperoglucémico.
 - El agente antihiperoglucémico es del tipo biguanida como Clorhidrato de metformina, la cual está cantidades de 500 u 850mg.
 - El sensibilizador a insulina es: 5-[4-[2-(N-metil- N- (2-piridil) amino) etoxi]-bencil]tiazolidina- 2, 4 diona o compuesto (I) "Rosiglitazona", el cual se administra entre 2 y 12mg.
 - El sensibilizador a insulina es Troglitazona, Ciglitazona, Pioglitazona, Englitazona; o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho sensibilizador.

A continuación se explicará por qué estas reivindicaciones carecen de novedad y nivel inventivo:

Solicitud Colombiana 01-046-749 presentada 12/06/2001	PCT WO 98/57634 presentada 15/06/1998
Rv 1: Composición de uso médico para el tratamiento de la diabetes mellitus y las condiciones asociadas con la misma, caracterizada por comprender en dosis eficaz no tóxica, un <u>sensibilizador a insulina y un agente antihiper glucémico del tipo biguanida</u> , y un vehículo farmacéuticamente aceptable para la misma	Rv 1: Un método para el tratamiento de la diabetes mellitus y condiciones asociadas con la diabetes mellitus, el cual comprende la administración efectiva de una cantidad farmacéuticamente aceptable efectiva y no tóxica de un <u>sensibilizador de insulina y una agente antihiper glucémico biguanida</u> , para un mamífero que necesite del mismo.
Rv 2: Composición en la cual el agente antihiper glucémico del tipo biguanida es <u>Metformina</u> .	Rv 2: Un método donde el agente antihiper glucémico biguanida es <u>Metformina</u> .
Rv 3: Composición en la cual dicho agente antihiper glucémico del tipo biguanida es <u>Clorhidrato de Metformina</u> .	Rv 3: Un método donde el agente antihiper glucémico biguanida es <u>Clorhidrato de Metformina</u> .
Rv 4: Composición en la cual dicho sensibilizador a insulina es una <u>5-[4-[2-(N-metil- N- (2-piridil) amino) etoxi]-bencil]tiazolidina- 2, 4 diona o compuesto (I)</u>	Rv 4: Un método en donde el sensibilizador a insulina es una <u>5-[4-[2-(N-metil- N- (2-piridil) amino) etoxi]-bencil]tiazolidina- 2, 4 diona o compuesto (I)</u>
Rv 5: Composición en la cual dicho sensibilizador a insulina es troglitazona, ó ciglitazona, ó pioglitazona ó englitazona ó una sal farmacéuticamente aceptable de dicho sensibilizador.	Rv 13: Un método en donde el sensibilizador a insulina es es troglitazona, ó ciglitazona, ó pioglitazona ó englitazona ó una sal farmacéuticamente aceptable de dicho sensibilizador.
Rv 6: Composición en la cual el compuesto (I) sensibilizador a insulina se administra <u>entre 2 y 12mg</u> .	Rv 5: Un método el cual comprende la administración de <u>2 a 12 mg</u> del compuesto (I).
Rv 7: Composición en la cual el compuesto (I) sensibilizador a insulina se administra en dosis de <u>2 a 4, 4 a 8, o de 8 a 12mg</u> .	Rv 6: Un método el cual comprende la administración de <u>2 a 4, 4 a 8, o de 8 a 12mg</u> del compuesto (I).
Rv 8: Composición en la cual el compuesto (I)	Rv 7: Un método el cual comprende la administración

Solicitud Colombiana 01-046-749 presentada 12/06/2001	PCT WO 98/57634 presentada 15/06/1998
sensibilizador se administra en dosis de <u>2 a 4mg.</u>	de <u>2 a 4mg</u> del compuesto (I).
Rv 9: Composición en la cual el compuesto (I) sensibilizador se administra en dosis de <u>4 a 8mg.</u>	Rv 8: Un método el cual comprende la administración de <u>4 a 8mg</u> del compuesto (I).
Rv 10: Composición en la cual el compuesto (I) sensibilizador se administra en dosis de <u>8 a 12mg</u>	Rv 9: Un método el cual comprende la administración de <u>8 a 12mg</u> del compuesto (I).
Rv 11: Composición en la cual el compuesto (I) sensibilizador se administra en dosis de <u>2mg.</u>	Rv 10: Un método el cual comprende la administración de <u>2mg</u> del compuesto (I).
Rv 12: Composición en la cual el compuesto (I) sensibilizador se administra en dosis de <u>4mg.</u>	Rv 11: Un método el cual comprende la administración de <u>4 mg</u> del compuesto (I).
Rv 13: Composición en la cual el compuesto (I) sensibilizador se administra en dosis de <u>8mg.</u>	Rv 12: Un método el cual comprende la administración de <u>8mg</u> del compuesto (I).
Rv 14: Composición en la cual la <u>Metformina</u> está en cantidades de <u>500 u 850 mg.</u>	Rv 17: Una composición que comprende <u>500 u 850 mg de Metformina.</u>

A. Como se puede observar, y luego de una sencilla comparación entre los documentos citados se evidencia que la composición revelada en la solicitud en trámite y que comprende un sensibilizador a insulina y un agente antihiper glucémico carece por completo de novedad y de nivel inventivo puesto que la aplicación internacional PCT WO 98/57634 ya revelaba en esencia, el mismo conjunto de reivindicaciones y por ende la misma composición conformada por un sensibilizador a insulina y un agente antihiper glucémico.

Lo anterior significa -sin necesidad de más explicaciones-, la carencia de novedad y de nivel inventivo envuelta en la caracterización que se hace en función de una composición que contiene un sensibilizador a insulina como 5-[4-[2-(N-metil- N- (2-piridil) amino) etoxi]-bencil]tiazolidina- 2, 4 diona o

compuesto (I) **"Rosiglitazona¹"** y un agente antihiper glucémico como Metformina, preferiblemente Clorhidrato de Metformina y de las dosis aquí sugeridas.

B. De igual manera, la solicitud colombiana en trámite hace alusión a otros compuestos sensibilizadores a la insulina como son: troglitazona, pioglitazona, ciglitazona o englitazona o sus sales aceptables, hecho que carece una vez más de novedad y de nivel inventivo ya que la solicitud PCT WO 98/57634- tantas veces mencionada- también sugiere los mismos principios activos como parte de la composición revelada.

C. En cuanto a las dosis, la eventual concesión de patente con base en los rangos de dosificación del compuesto sensibilizador a insulina **"Rosiglitazona"**, además de versar sobre el uso para el tratamiento terapéutico de una patología determinada -prohibido por la norma andina-, supondría restringir a los médicos y desarrolladores de medicamentos la posibilidad de proponer y utilizar formulaciones de dicho sensibilizador entre 4 y 12mg. La definición de los rangos de dosis presentes en una forma es un paso previo a la formulación, obvio para una persona con medianos conocimientos técnicos en la materia y carente por ello de nivel inventivo.

1.2. Adicional a la prueba indicada en el numeral 3.1, encontramos que la solicitud colombiana 01-046-749 en trámite, carece de novedad y de nivel inventivo si se tiene en cuenta que:

Solicitud Colombiana 01-046-749 presentada 12/06/2001	EP 0 749 751 A2 presentada 20/06/1996
Rv 1: Composición de uso médico para el tratamiento de la diabetes mellitus y las condiciones asociadas co la misma, caracterizada por comprender en dosis eficaz no tóxica, un <u>sensibilizador a insulina y un agente antihiper glucémico del tipo biguanida</u> , y un vehículo farmacéuticamente aceptable para la misma	Rv 1: Composición farmacéutica que comprende un <u>sensibilizador a insulina en combinación con</u> al menos un miembro del grupo que consiste de un inhibidor de α -glucosidasa, un inhibidor aldosa reductasa, <u>una biguanida</u> , una estatina, un inhibidor de la síntesis de escualeno, un fibrato, un realzante del catabolismo LDL y un inhibidor de la enzima convertidora de Angiotensina.

¹ The Merck Index. Monografía 8348:Compuesto Rosiglitazona. Copyright© 2001 by Merck Index.

6 ~~54~~

53

Solicitud Colombiana 01-046-749 presentada 12/06/2001	EP 0 749 751 A2 presentada 20/06/1996
Rv 4: Composición en la cual dicho sensibilizador a insulina es una <u>5-[4-[2-(N-metil- N- (2-piridil) amino) etoxi]-bencil]tiazolidina- 2, 4 diona o compuesto (I)</u>	Pág 8: Los sensibilizadores de insulina incluyen: englitazona, darglitazona, o sus sales sódicas; CP-92768, AY-30711, AY-31637 y <u>BRL-49653-Rosiglitazona-</u> , (Lineas 23 a 32).
Rv 2: Composición en la cual el agente antihiper glucémico del tipo biguanida es <u>Metformina</u> .	Ejemplos de las biguanidas incluyen: fenformina, <u>metformina</u> , buformina, etc. (línea 56)

Lo anterior demuestra que la solicitud europea EP 0 749 751 A2, ya revelaba o por lo menos sugería la existencia de una composición farmacéutica formada por un sensibilizador de insulina (Rosiglitazona) y una biguanida (Metformina), tal como lo quiere hacer el solicitante mediante la actual solicitud de patente colombiana; en consecuencia éste último documento carece por completo de novedad y de nivel inventivo.

1.3. A continuación me permito citar a este Despacho, otro documento que demuestra una vez más que la solicitud colombiana 01-046-749 en trámite –tantas veces citada–, carece de novedad y de nivel inventivo tal como sigue:

Solicitud Colombiana 01-046-749 presentada 12/06/2001	EP 0 861 666 B1 presentada 20/06/1996
Rv 1: Composición de uso médico para el <u>tratamiento de la diabetes mellitus y las condiciones asociadas con la misma</u> , caracterizada por comprender en dosis eficaz no tóxica, un <u>sensibilizador a insulina y un agente antihiper glucémico del tipo biguanida</u> , y un vehículo farmacéuticamente aceptable para la misma. Rv 2: Composición en la cual el agente antihiper glucémico del tipo biguanida es <u>Metformina</u> .	Rv 1: Composición farmacéutica que comprende un estimulante de la <u>sensibilidad a la insulina</u> como la Pioglitazona, la 5-[[4-[2-(metil- 2-piridilamino) etoxi] fenil] metil]- 2, 4 tiazolidinadiona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con la <u>Metformina</u> .
Rv 4: Composición en la cual dicho sensibilizador a	Rv 6 y 7: Composición farmacéutica destinada a la profilaxis o <u>el tratamiento de la diabetes o de las complicaciones de la diabetes</u> .
Composición en la cual dicho sensibilizador a	Rv 5: Composición en la cual dicho sensibilizador a

7 ~~58~~
54

Solicitud Colombiana 01-046-749 presentada 12/06/2001	EP 0 861 666 B1 presentada 20/06/1996
insulina es una <u>5-[4-[2-(N-metil- N- (2-piridil) amino) etoxi]-bencil]tiazolidina- 2, 4 diona o compuesto (I).</u>	insulina es <u>5-[4-[2-(metil- 2-piridilamino) etoxi] fenil] metil]- 2, 4 tiazolidinadiona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables</u>

A. Luego de un simple paralelo entre los documentos citados se evidencia que la composición revelada en la solicitud colombiana que comprende un sensibilizador a insulina y un agente antihiper glucémico para el tratamiento de la diabetes, carece por completo de novedad y de nivel inventivo puesto que la solicitud europea EP 0 861 66 B1 revela una composición farmacéutica conformada por un sensibilizador a insulina en combinación con un agente antihiper glucémico.

B. De igual manera, la solicitud colombiana en trámite reivindica que el sensibilizador a insulina es el compuesto (I) ó 5-[4-[2-(N-metil- N- (2-piridil) amino) etoxi]-bencil]tiazolidina- 2, 4 diona y el agente antihiper glucémico es Metformina, hecho que carece una vez más de novedad y de nivel inventivo puesto que la EP mencionada anteriormente también sugiere los mismos principios activos como parte de la composición revelada.

1.4. Por último me permito citar el artículo publicado en mayo de 1999: "Once-Daily Rosiglitazone in combination with Metformin effectively reduces hyperglycemia in patients with type 2 diabetes – RSG – MET–" en donde también, se hace referencia a combinaciones de Rosiglitazona y Metformina, las cuales son bien toleradas por los pacientes con diabetes tipo 2 y son más efectivas en la reducción de la hiperglicemia que cuando es administrada solamente la Metformina.

En conclusión y sin necesidad de ahondar en más pruebas, queda demostrado que carecen de novedad y nivel inventivo las reivindicaciones que conforman la solicitud 01-046-749, en la medida en que todas y cada una de las características de la pretendida composición estaban en el estado del arte antes de la fecha de presentación de la solicitudes nuestro país, y eran predecibles y obvias para un técnico en la materia.

II. PRUEBAS

Para ilustración del Despacho, acompaño como anexos los siguientes:

1. The Merck Index. Monografía N° 8346 –Rosiglitazone
2. Página frontal y capítulo reivindicatorio de la aplicación internacional PCT WO 98/57634.
3. Página frontal, página 8 y capítulo reivindicatorio de la patente europea EP 0 749 751 A2.
4. Página frontal y capítulo reivindicatorio de la patente europea EP 0 861 666 B1.
5. Abstract del artículo: **"Once-Daily Rosiglitazone in combination with Metformin effectively reduces hyperglycemia in patients with type 2 diabetes – RSG – MET–"** Fonseca, Vivian, ET AL. DIABETES (1999) Vol 48. N° suppl 1, pp A 100.

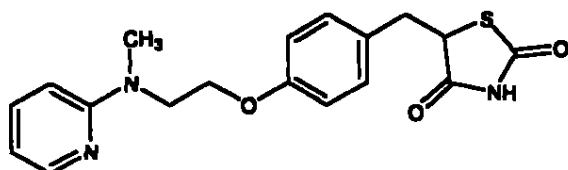
Señor Superintendente,



José Luis Reyes Villamizar
C.C. 79'152.473 de Usaquén
T.P. 44655 de C.S.J.

Rosiglitazone

Search Monographs



The Merck Index

THE MERCK INDEX® is a trademark of Merck & Company Incorporated, Whitehouse Station, New Jersey, USA and is registered in the United States Patent and Trademark Office.

Published originally as The Merck Index, Thirteenth Edition

Copyright © 2001 by Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, New Jersey, USA. All Rights Reserved.

Reproduction of any portion of The Merck Index without the written consent of Merck & Co., Inc., is prohibited



MERCK

CambridgeSoft

Monograph Number: 8346

Title: Rosiglitazone

CAS Registry Number: 122320-73-4

CAS Name: 5-[[4-[2-(Methyl-2-pyridinylamino)ethoxy]phenyl]methyl]-2,4-thiazolidinedione

Additional Names: 5-[4-[2-[N-methyl-N-(2-pyridinyl)amino]ethoxy]benzyl]-2,4-thiazolidinedione

Manufacturers' Codes: BRL-49653

Molecular Formula: C₁₈H₁₉N₃O₃S

Molecular Weight: 357.43

Percent Composition: C 60.49%, H 5.36%, N 11.76%, O 13.43%, S 8.97%

Literature References: Insulin sensitizer, binds to peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPAR-γ). Prepn: R. M. Hindley, EP 306228; *idem*, US 5002953 (1989, 1991 both to Beecham); B. C. C. Cantello *et al.*, *J. Med. Chem.* 37, 3977 (1994). Pharmacology: N. D. Oakes *et al.*, *Diabetes* 43, 1203 (1994). Binding study: D. E. Mais *et al.*, *Med. Chem. Res.* 7, 325 (1997). Clinical pharmacokinetics and bioavailability: M. I. Freed *et al.*, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 65, 53 (1999). Review of pharmacology and clinical experience: J. A. Barman Balfour, G. L. Plosker, *Drugs* 57, 921-930 (1999).

Properties: Colorless crystals from methanol, mp 153-155°.

Melting point: mp 153-155°

Derivative Type: Maleate

CAS Registry Number: 155141-29-0

Manufacturers' Codes: BRL-49653c

Trademarks: Avandia (SKB)

Molecular Formula: C₁₉H₁₉N₃O₃S.C₄H₄O₄

Molecular Weight: 473.51

Percent Composition: C 55.80%, H 4.90%, N 8.87%, O 23.65%, S 6.77%

Properties: White to off-white solid, mp 122-123°. pKa 6.1; 6.8. Readily sol in ethanol and in buffered aq soln with pH of 2.3; soly decreases with increasing pH in the physiological range.

Melting point: mp 122-123°

pKa: pKa 6.1; 6.8

Therap-Cat: Antidiabetic.

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

58
D1

(51) International Patent Classification ⁶ : A61K 31/44, 31/155 // (A61K 31/44, 31:155)		A1	(11) International Publication Number: WO 98/57634
			(43) International Publication Date: 23 December 1998 (23.12.98)
(21) International Application Number: PCT/EP98/03690		(81) Designated States: AI, AM, AT, AU, A7, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GR, GF, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, TZ, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SF), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) International Filing Date: 15 June 1998 (15.06.98)		Published <i>With international search report.</i> <i>Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>	
(30) Priority Data: 9712857.3 18 June 1997 (18.06.97) GB 9806706.9 27 March 1998 (27.03.98) GB			
(71) Applicant (for all designated States except US): SMITHKLINE BEECHAM PLC (GB/GB); New Horizons Court, Brentford, Middlesex TW8 9EP (GB).			
(72) Inventor; and (75) Inventor/Applicant (for US only): SMITH, Stephen, Alistair (GB/GB); SmithKline Beecham Pharmaceuticals, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB).			
(74) Agent: RUTTER, Keith; SmithKline Beecham plc, Corporate Intellectual Property, Two New Horizons Court, Brentford, Middlesex TW8 9EP (GB).			
(54) Title: TREATMENT OF DIABETES WITH THIAZOLIDINEDIONE AND METFORMIN			
(57) Abstract A method for the treatment and/or prophylaxis of diabetes mellitus, conditions associated with diabetes mellitus and certain complications thereof, in a mammal which method comprises administering an effective non-toxic and pharmaceutically acceptable amount of an insulin sensitizer and a biguanide antihyperglycaemic agent, to a mammal in need thereof and a pharmaceutical composition comprising an insulin sensitizer and a biguanide antihyperglycaemic agent.			

59
58**Claims**

1. A method for the treatment of diabetes mellitus and conditions associated with diabetes mellitus in a mammal, which method comprises administering
5 an effective non-toxic and pharmaceutically acceptable amount of an insulin sensitiser and a biguanide antihyperglycaemic agent, to a mammal in need thereof.
2. A method according to claim 1, wherein the biguanide
10 antihyperglycaemic agent is metformin.
3. A method according to claim 1, wherein the biguanide antihyperglycaemic agent is metformin hydrochloride.
- 15 4. A method according to any one of claims 1 to 3, wherein the insulin sensitiser is 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione (Compound I).
5. A method according to any one of claims 1 to 4, which comprises the
20 administration of 2 to 12 mg of Compound (I).
6. A method according to any one of claims 1 to 5, which comprises the administration of 2 to 4, 4 to 8 or 8 to 12 mg of Compound (I).
- 25 7. A method according to any one of claims 1 to 6, which comprises the administration of 2 to 4mg of Compound (I).
8. A method according to any one of claims 1 to 6, which comprises the
administration of 4 to 8mg of Compound (I).
- 30 9. A method according to any one of claims 1 to 6, which comprises the administration of 8 to 12 mg of Compound (I).
10. A method according to any one of claims 1 to 6, which comprises the
35 administration of 2 mg of Compound (I).

11. A method according to any one of claims 1 to 6, which comprises the administration of 4 mg of Compound (I).
- 5 12. A method according to any one of claims 1 to 6, which comprises the administration of 8 mg of Compound (I).
13. A method according to claim 1, wherein the insulin sensitiser is (+)-5-[[4-
10 [(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-yl)methoxy]phenyl]methyl]-2,4-thiazolidinedione (or troglitazone), 5-[4-[(1-methylcyclohexyl)methoxy]benzyl] thiazolidine-2,4-dione (or ciglitazone), 5-[4-[2-(5-ethylpyridin-2-yl)ethoxy]benzyl] thiazolidine-2,4-dione (or pioglitazone) or 5-[(2-benzyl-2,3-dihydrobenzopyran)-5-ylmethyl]thiazolidine-2,4-dione (or englitazone); or a pharmaceutically
15 acceptable form thereof.
14. A pharmaceutical composition comprising an insulin sensitiser, a biguanide antihyperglycaemic agent and a pharmaceutically acceptable carrier therefor.
- 20 15. A composition according to claim 14, wherein the biguanide antihyperglycaemic agent is metformin.
16. A composition according to claim 14, wherein the biguanide
25 antihyperglycaemic agent is metformin hydrochloride.
17. A composition according to any one of claims 14 to 16, which comprises 500mg or 850mg of metformin.
- 30 18. A composition according to any one of claims 14 to 17, wherein the insulin sensitiser is Compound (I)
19. A composition according to any one of claims 14 to 18, which comprises 2 to 12 mg of Compound (I).
- 35

6/60

20. A pharmaceutical composition comprising an insulin sensitiser, a biguanide antihyperglycaemic agent and a pharmaceutically acceptable carrier therefor, for use as an active therapeutic substance.
- 5 21. A pharmaceutical composition comprising an insulin sensitiser a biguanide antihyperglycaemic agent and a pharmaceutically acceptable carrier therefor, for use in the treatment of diabetes mellitus and conditions associated with diabetes mellitus.
- 10 22. A composition according to any one of claims 14, 20 or 21, wherein the insulin sensitiser is (+) -5-[[4-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-yl)methoxy]phenyl]methyl]-2,4-thiazolidinedione (or troglitazone), 5-[4-[(1-methylcyclohexyl)methoxy]benzyl] thiazolidine-2,4-dione (or ciglitazone), 5-[4-[2-(5-ethylpyridin-2-yl)ethoxy]benzyl]
- 15 thiazolidine-2,4-dione (or pioglitazone) or 5-[(2-benzyl-2,3-dihydrobenzopyran)-5-ylmethyl]thiazolidine-2,4-dione (or englitazone); or a pharmaceutically acceptable form thereof.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 98/03690

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K31/44 A61K31/155 //(A61K31/44,31:155)

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 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)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	EP 0 861 666 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 2 September 1998 see page 8, line 32-42 - page 8, line 55-58 see page 11, line 1-20; claims 1,11,12,28	1-4, 13-16, 18,20-22
X	EP 0 749 751 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 27 December 1996 see page 8, line 31-32 - page 8, line 53-56; claims 1,28 -/-	1-4, 13-16, 18,20-22

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

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

16 October 1998

Date of mailing of the international search report

02/11/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-8040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-8018

Authorized officer

Gonzalez Ramon, N

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 98/03690

62
62

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WASIELEWSKI S.: "Troglitazone in type II diabetes mellitus" DEUTSCHE APOTHEKER ZEITUNG, 1998, 138/27 (28-29), XP002080883 Germany see page 29, column 1; figure 1	1-3, 13-17, 20-22
X	SCHEEN AJ ET AL: "Oral antidiabetic agents. A guide to selection." DRUGS, FEB 1998, 55 (2) P225-36, XP002080884 NEW ZEALAND see page 228 - page 229, paragraph 1; figure 1 see page 232, column 2	1-4, 13-18, 20-22
X	SCHEEN AJ: "Drug treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the 1990s. Achievements and future developments." DRUGS, SEP 1997, 54 (3) P355-68, XP002080885 NEW ZEALAND see page 357; figure 1 see page 359, column 2; figure 2 see page 363, column 1, paragraph 2	1-4, 13-18, 20-22

64⁶³
D₂

(19)  **Europäisches Patentamt**
European Patent Office
Office européen des brevets


(11) **EP 0 749 751 A2**

(12) **EUROPEAN PATENT APPLICATION**

(43) Date of publication:
27.12.1996 Bulletin 1996/52

(51) Int Cl.⁸ **A61K 31/41**
// (A61K31/41, 31:00)

(21) Application number: 96304570.3

(22) Date of filing: 20.06.1996

(84) Designated Contracting States:
AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU NL
PT SE

- **Sohda, Takashi**
Takatsuki, Osaka 569 (JP)
- **Odaka, Hiroyuki**
Kobe, Hyogo 651-12 (JP)

(30) Priority: 20.06.1995 JP 153500/95

(71) Applicant: **TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES,**
LTD.
Chuo-ku, Osaka 541 (JP)

(74) Representative: **Dowden, Marina**
Elkington and Fife
Prospect House,
8 Pembroke Road
Sevenoaks, Kent TN13 1XR (GB)

(72) Inventors:
• **Iteda, Hitoshi**
Higashioaka, Osaka 578 (JP)

(54) **Pharmaceutical composition for use in treatment of diabetes**

(57) **Pharmaceutical composition which comprises an insulin sensitivity enhancer in combination with other antidiabetics differing from the enhancer in the mecha-**

nism of action, which shows a potent depressive effect on diabetic hyperglycemia and is useful for prophylaxis and treatment of diabetes.

:P 0 749 751 A2

The pharmacologically acceptable salt of the compound represented by the formula (I) or (II) are exemplified by salts with inorganic bases, salts with organic bases, salts with inorganic acids, salts with organic acids, and salts with basic or acidic amino acids.

Preferable examples of salts with inorganic bases include salts with alkali metals such as sodium, potassium, etc., salts with alkaline earth metals such as calcium, magnesium, etc., and salts with aluminum, ammonium, etc.

Preferable examples of salts with organic bases include salts with trimethylamine, triethylamine, pyridine, picoline, ethanolamine, diethanolamine, triethanolamine, dicyclohexylamine, N,N-dibenzylethylenediamine, etc.

Preferable examples of salts with inorganic acids include salts with hydrochloric acid, hydrobromic acid, nitric acid, sulfuric acid, phosphoric acid, etc.

Preferable examples of salts with organic acids include salts with formic acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, fumaric acid, oxalic acid, tartaric acid, maleic acid, citric acid, succinic acid, malic acid, methanesulfonic acid, benzenesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, etc.

Preferable examples of salts with basic amino acids include salts with arginine, lysine, ornithine, etc., and preferable examples of salts with acidic amino acids include salts with aspartic acid, glutamic acid, etc.

The pharmacologically acceptable salt of the compound represented by the formula (III) is preferably a salt with an inorganic acid, more preferably a salt with hydrochloric acid. Especially, pioglitazone is preferably used in the form of salt with hydrochloric acid.

The compounds represented by the formula (I) or (II) or a salt thereof can be produced in accordance with, for example, methods described in JPA 855(1980)-22636(EP-A 8203), JPA 860(1985)-208980(EP-A 165845), JPA 861(1986)-286376(EP-A 208420), JPA 881(1986)-85372(EP-A 177353), JPA 861(1986)-267580(EP-A 193256), JPA H5(1993)-88057(WO 92/18501), JPA H7(1995)-82268(EP-A 805228), JPA H7(1995)-101845(EP-A 612743), EP-A 643050, EP-A 710659, etc. or methods analogous thereto.

Insulin sensitivity enhancers include 5-[[3,4-dihydro-2-(phenylmethyl)-2H-1-benzopyran-6-yl]methyl]-2,4-thiazolidinedione (generic name: englitazone) or its sodium salt;

5-[[4-{3-(5-methyl-2-phenyl-4-oxazolyl)-1-oxopropyl}phenyl]methyl]-2,4-thiazolidinedione (generic name: darglitazone/CP-86325) or its sodium salt;

5-[2-(5-methyl-2-phenyl-4-oxazolylmethyl)benzofuran-5-ylmethyl]-2,4-oxazolidinedione (CP-92788);

5-[2-naphthalenylsulfonyl]-2,4-thiazolidinedione (AY-31637);

4-[(2-naphthalenyl)methyl]-3H-1,2,3,5-oxathiadiazol-2-oxide (AY-30711); and

5-[[4-{2-(methyl-2-pyridylamino)ethoxy}phenyl]methyl]-2,4-thiazolidinedione (BRL-49653), etc. In addition to compounds mentioned hereinbefore.

— In the present invention, examples of the drug which is used in combination with the above-mentioned insulin sensitivity enhancer include an α -glucosidase inhibitor, an aldose reductase inhibitor, a biguanide, a statin compound, a squalene synthesis inhibitor, a fibrate compound, a LDL catabolism enhancer and an angiotensin converting enzyme inhibitor.

α -Glucosidase inhibitors are drugs which inhibit digestive enzymes such as amylase, maltase, α -dextrinase, sucrase, etc. to retard digestion of starch and sugars. Examples of the α -glucosidase inhibitors include acarbose, N-(1,3-dihydroxy-2-propyl)valiolamine (generic name: voglibose), miglitol, etc. with preference given to voglibose.

Aldose reductase inhibitors are drugs which inhibit the first-stage rate-limiting enzyme in the polyol pathway to prevent or arrest diabetic complications. In the hyperglycemic state of diabetes, the utilization of glucose in the polyol pathway is increased and the excess sorbitol accumulated intracellularly as a consequence acts as a tissue toxin and hence evokes the onset of complications such as diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy. Examples of the aldose reductase inhibitors include tolrestat, epalrestat, 3,4-dihydro-2,8-dioxopropyl-3-thioxo-2H-1,4-benzoxazine-4-acetic acid, 2,7-difluoroepi(9H-fluorene-8,4'-imidazolidine)-2',5'-dione (generic name: imirestat);

3-[(4-bromo-2-fluorophenyl)methyl]-7-chloro-3,4-dihydro-2,4-dioxo-1(2H)-quinazoline acetic acid (generic name: zenarestat);

6-fluoro-2,3-dihydro-2',5'-dioxo-epi(4H-1-benzopyran-4,4'-imidazolidine)-2-carboxamide (SNK-660);

zopolrestat; sorbinil; and

1-[(3-bromo-2-benzofuranyl)sulfonyl]-2,4-imidazolidinedione (M-18209), etc.

— Biguanides are drugs having actions of stimulation of anaerobic glycolysis, increase of the sensitivity to insulin in the peripheral tissues, inhibition of glucose absorption from the intestine, suppression of hepatic gluconeogenesis, and inhibition of fatty acid oxidation. Examples of the biguanides include phenformin, metformin, buformin, etc.

Statin compounds are drugs having actions of lowering blood cholesterol levels by inhibiting hydroxymethylglutaryl CoA (HMG-CoA) reductase.

66
65

combined administration of pioglitazone and voglibose as compared with the administration of either drug alone

Experimental Example 2

Effect of pioglitazone hydrochloride in combination with an insulin secretion enhancer in genetically obese and diabetic Wistar fatty rats

Male Wistar fatty rats aged 13-14 weeks were divided into 4 groups of 5, and pioglitazone hydrochloride (3 mg/kg/day p.o.) and/or glibenclamide (an insulin secretion enhancer) (3 mg/kg/day p.o.) was administered for 7 days. Following an overnight fast, the oral glucose loading test (2 g glucose/kg/5 ml. p.o.) was carried out. Prior to glucose loading and 120 and 240 minutes after the loading, blood was collected from the tail vein and the plasma glucose was assayed by the enzymatic method (Encore Chemical System, Baker). The results were expressed in mean + SD for each group (n=5) and analyzed by Dunnett's test, which are shown in Table 2

[Table 2]

Group	Plasma glucose (mg/dl)		
	0 min.	120 min.	240 min.
Control	119±9	241±58	137±10
Pioglitazone	102±12	136±17*	102±9*
Glibenclamide	118±12	222±61	106±24*
Pioglitazone + glibenclamide	108±3	86±10*	60±5*

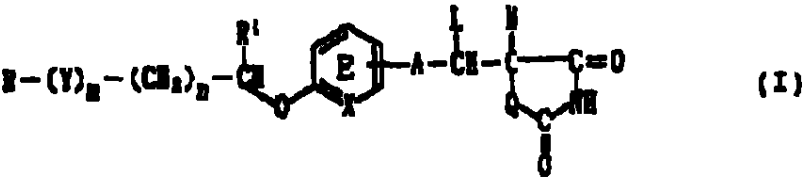
*: P<0.01 vs. control group

It is apparent from Table 2 that the increase of blood sugar following glucose loading was remarkably inhibited by the combined administration of pioglitazone and glibenclamide as compared with the administration of either drug alone.

The pharmaceutical composition of the present invention shows a potent depressive effect on diabetic hyperglycemia and is useful for prophylaxis and treatment of diabetes. Moreover, this pharmaceutical composition is useful for prophylaxis and treatment of diabetic complications such as diabetic neuropathy, nephropathy, retinopathy, macroangiopathy, and osteopenia. In addition, by appropriately selecting the kinds of component drugs, administration route, dosage, etc. according to clinical status, stable hypoglycemic efficacy in long-term therapy can be expected with an extremely low risk of side effect.

Claims

1. Pharmaceutical composition which comprises an insulin sensitivity enhancer in combination with at least one member of the group consisting of an α -glucosidase inhibitor, an aldose reductase inhibitor, a biguanide, a statin compound, a eukalene synthesis inhibitor, a fibrate compound, a LDL catabolism enhancer and an angiotensin converting enzyme inhibitor.
2. Pharmaceutical composition according to Claim 1, wherein the insulin sensitivity enhancer is a compound represented by the formula:



wherein R represents an optionally substituted hydrocarbon or heterocyclic group; Y represents a group represented by -CO-, -CH(OH)- or -NRR²- (wherein R² represents an optionally substituted alkyl group); m is 0 or 1; n is 0, 1 or 2; X represents CH or N; A represents a bond or a C₁₋₇ divalent aliphatic hydrocarbon group; O represents oxygen atom or sulfur atom; R¹ represents hydrogen atom or an alkyl group; ring E may optionally have further 1 to 4 substituents, and the substituents may optionally be combined with R¹ to form a ring; L and M respectively

- S**



25

36

40

45

50

55

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11)

EP 0 861 666 B1

6767
D3

(12)

EUROPEAN PATENT SPECIFICATION

(45) Date of publication and mention
of the grant of the patent:
17.12.2003 Bulletin 2003/51

(51) Int. Cl.⁷: A61K 31/4439, A61K 31/155,
A61P 3/10

(21) Application number: 98200252.9

(22) Date of filing: 20.06.1998

(54) Pharmaceutical composition for use in treatment of diabetes

Pharmazeutische Zubereitung zur Verwendung in der Behandlung von Diabetes

Composition pharmaceutique pour utilisation dans le traitement du diabète

(84) Designated Contracting States:
AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU NL
PT SE

(30) Priority: 20.06.1995 JP 15390065

(43) Date of publication of application:
02.09.1998 Bulletin 1998/36

(60) Divisional application:
01203170.4 / 1 174 135

(62) Document number(s) of the earlier application(s) in
accordance with Art. 76 EPC:
98304570.3 / 0 748 751

(73) Proprietor: TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES,
LTD.
Chuo-ku, Osaka 541 (JP)

(72) Inventor:
• Ikeda, Hiroshi
Higashi-ku, Osaka 578 (JP)
• Sekita, Takashi
Takatsuki, Osaka 569 (JP)
• Odaka, Hiroyuki
Kobe, Hyogo 651-12 (JP)

(74) Representative:
Wright, Robert Gordon McRae et al
Elkington & Fife,
Prospect House,
8 Pembroke Road
Sevenoaks, Kent TN13 1XR (GB)

(56) References cited:
WO-A-93/03724

- WHITCOMB ET AL: "THIAZOLIDINEDIONES"
EXPERT OPIN. INVEST. DRUGS, vol. 4, no. 12,
1995, BRITAIN, pages 1299-1309, XP000600689
- JAMES E.F. REYNOLDS: "MARTINDALE THE
EXTRA PHARMACOPOEIA THIRTIETH EDITION"
1993, THE PHARMACEUTICAL PRESS,
LONDON XP002088152 * page 278-280 *
- FOOT E A ET AL: "Improved metabolic control
by addition of troglitazone to glibenclamide
therapy in non-insulin-dependent diabetes."
31ST ANNUAL MEETING OF THE EUROPEAN
ASSOCIATION FOR THE STUDY OF DIABETES,
STOCKHOLM, SWEDEN, SEPTEMBER 12-15:
1998, DIABETOLOGIA 39 (SUPPL. 1): 1998, A44
ISSN: 0012-186X, XP002088181

Remarks:

The file contains technical information submitted
after the application was filed and not included in this
specification

EP 0 861 666 B1

Note: Within nine months from the publication of the mention of the grant of the European patent, any person may give notice to the European Patent Office of opposition to the European patent granted. Notice of opposition shall be filed in a written reasoned statement. It shall not be deemed to have been filed until the opposition fee has been paid. (Art. 99(1) European Patent Convention).

15. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 10 oder 11, wobei der Insulinempfindlichkeitsverstärker und das Metformin demselben Patienten zu gestaffelten Zeitpunkten verabreicht werden.

16. Verwendung eines aus Pioglitazon, 5-[[4-[2-(Methyl-2-pyridylamino)ethoxy]phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion oder einem pharmakologisch annehmbaren Salz davon ausgewählten Insulinempfindlichkeitsverstärkers zur Herstellung von Pharmazeutika, die eine Kombination aus einem aus Pioglitazon, 5-[[4-[2-(Methyl-2-pyridylamino)ethoxy]phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion oder einem pharmakologisch annehmbaren Salz davon ausgewählten Insulinempfindlichkeitsverstärker und Metformin umfassen, zur Prophylaxe und Behandlung von Diabetes.

17. Verwendung eines aus Pioglitazon, 5-[[4-[2-(Methyl-2-pyridylamino)ethoxy]phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion oder einem pharmakologisch annehmbaren Salz davon ausgewählten Insulinempfindlichkeitsverstärkers zur Herstellung von Pharmazeutika, die eine Kombination aus einem aus Pioglitazon, 5-[[4-[2-(Methyl-2-pyridylamino)ethoxy]phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion oder einem pharmakologisch annehmbaren Salz davon ausgewählten Insulinempfindlichkeitsverstärker und Metformin umfassen, zur Prophylaxe und Behandlung diabetischer Komplikationen.

18. Verwendung gemäß Anspruch 16 oder Anspruch 17, wobei der Insulinempfindlichkeitsverstärker und das Metformin zusammen formuliert sind.

19. Verwendung gemäß Anspruch 16 oder Anspruch 17, wobei der Insulinempfindlichkeitsverstärker und das Metformin zur Verabreichung zum gleichen Zeitpunkt oder zu gestaffelten Zeitpunkten unabhängig formuliert sind.

20. Verwendung von Metformin zur Herstellung von Pharmazeutika, die eine Kombination aus einem aus Pioglitazon, 5-[[4-[2-(Methyl-2-pyridylamino)ethoxy]phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion oder einem pharmakologisch annehmbaren Salz davon ausgewählten Insulinempfindlichkeitsverstärker und Metformin umfassen, zur Prophylaxe und Behandlung von Diabetes.

21. Verwendung von Metformin zur Herstellung von Pharmazeutika, die eine Kombination aus einem aus Pioglitazon, 5-[[4-[2-(Methyl-2-pyridylamino)ethoxy]phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion oder einem pharmakologisch annehmbaren Salz davon ausgewählten Insulinempfindlichkeitsverstärker und Metformin umfassen, zur Prophylaxe und Behandlung diabetischer Komplikationen.

22. Verwendung gemäß Anspruch 20 oder Anspruch 21, wobei der Insulinempfindlichkeitsverstärker und das Metformin zusammen formuliert sind.

23. Verwendung gemäß Anspruch 20 oder Anspruch 21, wobei der Insulinempfindlichkeitsverstärker und das Metformin zur Verabreichung zum gleichen Zeitpunkt oder zu gestaffelten Zeitpunkten unabhängig formuliert sind.

Revendications

1. Composition pharmaceutique comprenant un stimulateur de la sensibilité à l'insuline choisi parmi la pioglitazone, le 5-[[4-[2-(méthyl-2-pyridylamino)éthoxy]phényl]méthyl]-2,4-thiazolidinedione ou un de leurs sels pharmacologiquement acceptables, en combinaison avec la metformine

2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, dans laquelle le stimulateur de la sensibilité à l'insuline et la metformine sont formulés ensemble.

3. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, dans laquelle le stimulateur de la sensibilité à l'insuline et la metformine sont formulés indépendamment pour être administrés en même temps ou à des moments espacés à un même sujet.

4. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans laquelle le stimulateur de la sensibilité à l'insuline est la pioglitazone ou son chlorhydrate.

5. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans laquelle le stimulateur de la sensibilité à l'insuline est le 5-[[4-[2-(méthyl-2-pyridylamino)éthoxy]phényl]méthyl]-2,4-thiazolidinedione ou un de ses sels pharmacologiquement acceptables.

6. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, destinée à la prophylaxie ou au traitement du diabète.

7. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, destinée à la prophylaxie ou au traitement des complications du diabète.

8. Utilisation d'un stimulateur de la sensibilité à l'insuline choisi parmi la pioglitazone, le 5-[[4-[2-(méthyl-2-pyridylamino)éthoxy]phényl]méthyl]-2,4-thiazolidinedione ou un de leurs sels pharmacologiquement acceptables pour la préparation de produits pharmaceutiques destinés à réduire la quantité de metformine à administrer à un patient diabétique.

27069

9. Utilisation d'un stimulateur de la sensibilité à l'insuline choisi parmi la pioglitazone, la 5-[[4-[2-(méthyl-2-pyridylamino)éthoxy]phényl]méthyl]-2,4-thiazolidinedione ou un de leurs sels pharmacologiquement acceptables pour la préparation de produits pharmaceutiques destinés à réduire les effets secondaires de la metformine à administrer à un patient diabétique. 5
10. Utilisation d'un stimulateur de la sensibilité à l'insuline choisi parmi la pioglitazone, la 5-[[4-[2-(méthyl-2-pyridylamino)éthoxy]phényl]méthyl]-2,4-thiazolidinedione ou un de leurs sels pharmacologiquement acceptables en combinaison avec la metformine pour la préparation de produits pharmaceutiques destinés à la prophylaxie et au traitement du diabète. 10
11. Utilisation d'un stimulateur de la sensibilité à l'insuline choisi parmi la pioglitazone, la 5-[[4-[2-(méthyl-2-pyridylamino)éthoxy]phényl]méthyl]-2,4-thiazolidinedione ou un de leurs sels pharmacologiquement acceptables en combinaison avec la metformine pour la préparation de produits pharmaceutiques destinés à la prophylaxie et au traitement des complications du diabète. 15
12. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 8 à 11, dans laquelle le stimulateur de la sensibilité à l'insuline est la pioglitazone ou son chlorhydrate. 20
13. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 8 à 11, dans laquelle le stimulateur de la sensibilité à l'insuline est la 5-[[4-[2-(méthyl-2-pyridylamino)éthoxy]phényl]méthyl]-2,4-thiazolidinedione ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables. 25
14. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 10 ou 11, dans laquelle le stimulateur de la sensibilité à l'insuline et la metformine doivent être administrés en même temps à un même sujet. 30
15. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 10 ou 11, dans laquelle le stimulateur de la sensibilité à l'insuline et la metformine doivent être administrés à des moments espacés à un même sujet. 35
16. Utilisation d'un stimulateur de la sensibilité à l'insuline choisi parmi la pioglitazone, la 5-[[4-[2-(méthyl-2-pyridylamino)éthoxy]phényl]méthyl]-2,4-thiazolidinedione ou un de leurs sels pharmacologiquement acceptables pour la préparation de produits pharmaceutiques comprenant une combinaison d'un stimulateur de la sensibilité à l'insuline choisi parmi la pioglitazone, la 5-[[4-[2-(méthyl-2-pyridylamino)éthoxy]phényl]méthyl]-2,4-thiazolidinedione ou un de leurs sels pharmacologiquement acceptables, et de metformine destinés à la prophylaxie et au traitement du diabète. 40
17. Utilisation d'un stimulateur de la sensibilité à l'insuline choisi parmi la pioglitazone, la 5-[[4-[2-(méthyl-2-pyridylamino)éthoxy]phényl]méthyl]-2,4-thiazolidinedione ou un de leurs sels pharmacologiquement acceptables pour la préparation de produits pharmaceutiques comprenant une combinaison d'un stimulateur de la sensibilité à l'insuline choisi parmi la pioglitazone, la 5-[[4-[2-(méthyl-2-pyridylamino)éthoxy]phényl]méthyl]-2,4-thiazolidinedione ou un de leurs sels pharmacologiquement acceptables, et de metformine destinés à la prophylaxie et au traitement des complications du diabète. 45
18. Utilisation selon la revendication 16 ou la revendication 17, dans laquelle le stimulateur de la sensibilité à l'insuline et la metformine sont formulés ensemble. 50
19. Utilisation selon la revendication 16 ou la revendication 17, dans laquelle le stimulateur de la sensibilité à l'insuline et la metformine sont formulés indépendamment pour être administrés en même temps ou à des moments espacés à un même sujet. 55
20. Utilisation de metformine pour la préparation de produits pharmaceutiques comprenant une combinaison d'un stimulateur de la sensibilité à l'insuline choisi parmi la pioglitazone, la 5-[[4-[2-(méthyl-2-pyridylamino)éthoxy]phényl]méthyl]-2,4-thiazolidinedione ou un de leurs sels pharmacologiquement acceptables et de metformine pour la prophylaxie et le traitement du diabète. 60
21. Utilisation de metformine pour la préparation de produits pharmaceutiques comprenant une combinaison d'un stimulateur de la sensibilité à l'insuline choisi parmi la pioglitazone, la 5-[[4-[2-(méthyl-2-pyridylamino)éthoxy]phényl]méthyl]-2,4-thiazolidinedione ou un de leurs sels pharmacologiquement acceptables et de metformine pour la prophylaxie et le traitement de complications du diabète. 65
22. Utilisation selon la revendication 20 ou la revendication 21, dans laquelle le stimulateur de la sensibilité à l'insuline et la metformine sont formulés ensemble. 70
23. Utilisation selon la revendication 20 ou la revendication 21, dans laquelle le stimulateur de la sensibilité à l'insuline et la metformine sont formulés indépendamment pour être administrés en même temps ou à des moments espacés à un même sujet. 75

Articles > Diabetes > May, 1999 > Article > Print friendly

Once-Daily Rosiglitazone in Combination With Metformin Effectively Reduces Hyperglycemia in Patients With Type 2 Diabetes - RSG - MET - Abstract

Vivian Fonseca

RSG, a potent thiazolidinedione, reduces insulin resistance, and improves glycemic control in patients with type 2 diabetes. After a 4- to 7-week dose titration and maintenance period, 348 patients inadequately controlled on the maximal dose (2.5 g/d) of MET were randomly assigned to receive placebo (PBO), RSG 4mg, or RSG 8mg once daily in combination with MET 2.5g/d for 26 weeks. Fasting plasma glucose (FPG) and HbA1c decreased significantly without increases in endogenous insulin levels in both RSG [+ or -] MET treatment groups. Despite mean baseline FPG levels over 210mg/dl, 30% and 22% of patients receiving MET [+ or -] RSG 8mg/d and 4mg/d, respectively, achieved FPG of [is less than] 140mg/dl, compared to 8% of patients in the MET[+ or -]PBO group. LDL and HDL cholesterol increased in all treatment groups; however, total cholesterol/HDL ratio did not change significantly in any group. Free fatty acids decreased significantly in both MET+RSG groups, but not in the MET + PBO group. The proportion of patients with at least 1 adverse experience was comparable in the 3 treatment groups. No patients had ALT [is greater than] 3x the upper limit of the reference range. In patients with type 2 diabetes, rosiglitazone given once daily in combination with MET is well tolerated and reduces hyperglycemia more effectively than MET alone due to their different but complementary mechanisms of action.

PBO+MET
n=113

FPG (mg/dl)		
baseline	213.9 [+ or -]	52.4
[Delta] from baseline	+5.9 [+ or -]	46.0
comparison with MET	--	
HbA1c (%)		
baseline	8.6 [+ or -]	1.3
[Delta] from baseline	+0.45 [+ or -]	1.2
comparison with MET	--	

72 71

RSG
4mg/d+MET
n=116

FPG (mg/dl)		
baseline	214.5	[+ or -] 57.1
[Delta] from baseline	-33.0	[+ or -] 47.7(*)
comparison with MET		-39.8(*)
HbA1c (%)		
baseline	8.9	[+ or -] 1.3
[Delta] from baseline	-0.56	[+ or -] 1.3(*)
comparison with MET		-0.97(*)

RSG
8mg/d+MET
n=110

FPG (mg/dl)		
baseline	219.6	[+ or -] 54.9
[Delta] from baseline	-48.4	[+ or -] 52.8(*)
comparison with MET		-52.9(*)
HbA1c (%)		
baseline	8.9	[+ or -] 1.5
[Delta] from baseline	-0.78	[+ or -] 1.2(*)
comparison with MET		-1.18(*)

(*) P<0.0001; all values mean [+ or -] SD

VIVIAN FONSECA(*), NANDITA BISWAS, ALAN SALZMAN, New Orleans, LA

(*) ADA Professional Section Member. See Duality of Interest Information.

COPYRIGHT 1999 American Diabetes Association

COPYRIGHT 2004 Gale Group

http://www.findarticles.com/p/articles/mi_m0922/is_5_48/ai_54770752

73

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 01-46749

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 527, DE

FECHA 30 DE ABRIL DE 2003, EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL 29 DE JULIO DE 2003.

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud calga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI ☐ ☐

NO ☐ **X** ☒

74
73

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020/
Bogotá, D.C.,

D ctor
Germán Castillo Grau
Apoderado
SMITHKLINE BEECHAM p.l.c.

Oficio N°
00010145

REFERENCIA	Radicación	01 46749
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Folios	004

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención N° 01 46749, realizado según el artículo 45 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica:

1. DOCUMENTOS ESTUDIADOS:

- El resumen y el capítulo descriptivo de la solicitud en los folios 19 y 4 a 14 respectivamente.
- Los ejemplos que ilustran la invención en el folio 15.
- Las cláusulas 1 a 14 relacionadas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud que se encuentran en los folios 17 y 18.
- El primer examen de forma realizado a la solicitud de oficio No. 2199, que se encuentra en el folio 26.
- La respuesta al primer examen de forma, allegada mediante memorial de fecha 09/08/2001 que se encuentra en los folios 27 a 43 y que contiene un nuevo capítulo reivindicatorio y descriptivo de la solicitud.
- La solicitud de examen de patentabilidad junto con el pago de la tasa correspondiente, allegada mediante memorial de fecha 23/09/2003, que se encuentra en los folios 162 y 163.

2. OBJETO DE LA INVENCION:

La solicitud hace referencia a un ***"Composiciones farmacéuticas con agente de tipo biguanida para tratamientos de diabetes"***

- **Reivindicaciones 1 a 6 y 24:**

Se reivindica una composición de uso médico para el tratamiento de la diabetes mellitas y las condiciones asociadas con la misma caracterizada porque comprende en dosis eficaz no tóxica, un sensibilizador a insulina como 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etox]-benzil]glazolidina-2,4-diona (Compuesto I) ó

(+)-5-[[4-(3,4-dihidro-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiran-2-il)metoxi]fenil]metil]-2,4-tiazolidinadiona (Troglitazona) ó

5-[4-[(1-metil-ciclohexil)metoxi]benzil]tiazolidina-2,4-diona (Ciglitazona) ó

5-[4[2-(5-etil-piridin-2-il)etoxi]benzil]-tiazolidina-2,4-diona (Pioglitazona) ó

5-[(2-benzil-2,3-dihidro-benzopiran)-5-ilmetil]tiazolidina-2,4-diona (Englitazona)

O una sal farmacéuticamente aceptable de dicho sensibilizador y un agente hiperglucémico del tipo biguanida como metformina clorhidrato y un vehículo farmacéuticamente aceptable para la misma.

En particular se reivindica la composición en la que el compuesto (I) sensibilizador de insulina se administra entre 2 y 12 mg, en particular en dosis de 2 a 4, 4 a 8 o de 8 a 12 mg.

Y el compuesto Metformina se administra en cantidades de 500 a 850mg.

Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: A 61 K ³¹/₄₂₈ de la Clasificación Internacional de Patentes.

3. DETERMINACIÓN DEL ESTADO DE LA TÉCNICA:

Consultadas las fuentes de información con que cuenta este despacho, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de presentación de la solicitud en estudio - 12.06.2001-, relacionados con la materia técnica reivindicada:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO9857634	"Treatment of diabetes with thiazolidinedione and Metformin"	23/12/1998
D2	EP0749751	"Pharmaceutical composition for use in treatment of diabetes"	27/12/1998
D3	EP0861666	"Pharmaceutical composition for use in treatment of diabetes"	02/09/1998
D4	Artículo 1*	"Once-daily Rosglitazone in combination with metformin effectively reduces hyperglycemia in patients with type 2 diabetes -RSG-MET-"	Mayo 1999

* Artículo 1: Fonseca V, Blewas N, Salzman A. "Once-daily Rosglitazone in combination with metformin effectively reduces hyperglycemia in patients with type 2 diabetes -RSG-MET-". American Diabetes Association. New Orleans. May. 1999.

Anterioridades D1, D2, D3 y D4 en los folios 58 a 72.

4. EVALUACIÓN DE LOS REQUISITOS DE PATENTABILIDAD:

El artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina establece que: "Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"

En cumplimiento del artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad

andina, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

4.1 Evaluación de NOVEDAD:

El artículo 16 de la Decisión 486 establece: *“Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica.*

El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida”.

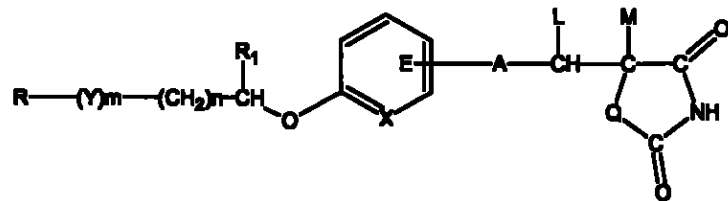
Teniendo en cuenta el alcance de las anterioridades D1, D2 y D3 resulta evidente que todas enseñan la combinación farmacológica resultante entre un sensibilizador de Insulina y un agente antihiper glucémico, tal y como se reclama en el capítulo reivindicatorio de la solicitud – follos 41 y 42 -.

Si bien es cierto la solicitud precisa los agentes farmacológicos que se combinan de la siguiente manera:

Agente Sensibilizador de Insulina	Agente anti-hiperglucémico
5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]benzil]tiazolidina-2,4-diona (Rosiglitazona)	Metformina
(+)-5-[4-(3,4-dihidro-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiran-2-il)metoxi]fenil]metil]-2,4-tiazolidinadiona (Troglitazona)	Metformina
5-[4-[(1-metil-clclohexil)metoxi]benzil]tiazolidina-2,4-diona (Ciglitazona)	Metformina
5-[4[2-(5-etil-piridin-2-il)etoxi]benzil]-tiazolidina-2,4-diona (Pioglitazona)	Metformina
5-[(2-benzil-2,3-dihidro-benzopiran)-5-ilmetil]tiazolidina-2,4-diona (Englitazona)	Metformina

Las anterioridades también son precisas al afirmar que se combinan en una composición farmacéutica un agente sensibilizador de Insulina como Troglitazona, Ciglitazona, Pioglitazona o Englitazona y un agente hiper glucemiante tipo biguanida como Metformina; pues así se encuentra en la anterioridad D1 - WO9857634 follos 60 y 61 -, que es explícita al enseñar la actividad terapéutica mejorada que se obtiene al combinar esta clase de compuestos farmacéuticos.

La anterioridad D2 – EP0749751 follos 66 y 67 -, por su parte, señala la posibilidad de combinar un agente sensibilizador de insulina que responde a la fórmula:



Con al menos una sustancia que se selecciona del grupo de los inhibidores de α -glucosidasa, inhibidores de aldosa-reductasa, una biguanida, una estatina o un inhibidor de la síntesis de escualeno. Siendo este el alcance de la anterioridad D2 resulta evidente la identidad que existe entre la combinación reivindicada y aquella revelada por la publicación: pues las dos contemplan la posibilidad de asociar físicamente un sensibilizador de insulina como: Pioglitazona y una biguanida como Metformina.

Ahora, la anterioridad D3 es contundente al momento de señalar la posibilidad de combinar Pioglitazona y metformina y la anterioridad D4 hace lo propio al afirmar la posibilidad de combinar Rosiglitazona con Metformina. En consecuencia, cada una de las anterioridades relacionadas en sí misma afecta la novedad de la combinación reclamada y al ser idénticas a la materia contemplada en los folios 41 a 42, se hace evidente el incumplimiento de uno de los requisitos de patentabilidad, razón por la cual, al tenor del artículo 45 de la Decisión 486 se requiere al interesado para que defina el objeto real de su invención que cumple con los requisitos legales.

Así las cosas, los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO9857634	1 a 14	Novedad
D2	EP0749751	1 a 14	Novedad
D3	EP0861666	1 a 14	Novedad
D4	Artículo 1	1 a 14	Novedad

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo 5 del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

Álix Camariza Céspedes de Vergel
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

07 SET. 2006

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha _____

CONCEPTO TÉCNICO
Número 01392

EXAMINADOR TÉCNICO
Código 202044