

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

FORMULARIO



01 46749 0

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 01046749 00000000

Folios: 24

Fecha (AMD): 2001-06-12 15:25:57

Auto : 002 PATENTES D 1 REGISTRADO 411 PRESENTAC

pendencia: 8829 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TIPO DE PATENTE

SOLICITUD DE :

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

② SOLICITANTE (71)	Nombre: SMITHKLINE BEECHAM p.l.c. Dirección: Brentford, Middlesex, Inglaterra Teléfono: Fax: E-mail: Domicilio: Brentford, Middlesex, Inglaterra	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número _____
③ REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: GERMAN CASTILLO GRAU Dirección: Carrera 13 No.37-43, P.12 Teléfono: 2857460 Fax: 2859267 E-mail:	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número <u>17'017.671</u> TP <u>2978</u>
④ INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Stephen Alistair SMITH Dirección: Teléfono: Fax: E-mail: Domicilio: Harlow, Essex, Inglaterra	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número _____

⑤ **Título (54)** COMPOSICIONES FARMACEUTICAS CON AGENTE DE TIPO
BIGUANIDA PARA TRATAMIENTOS DE DIABETES

⑥ **Clasificación Internacional (51)** A61K 31/425

⑦ Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☐ NO ☐	_____ _____ _____	_____ _____ _____	_____ _____ _____

⑧ **Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los:**
6 meses ☐ 12 meses ☒ 18 meses ☐ Otro ☐

⑨ **Comprobante de pago No.** 36744 **Fecha** _____

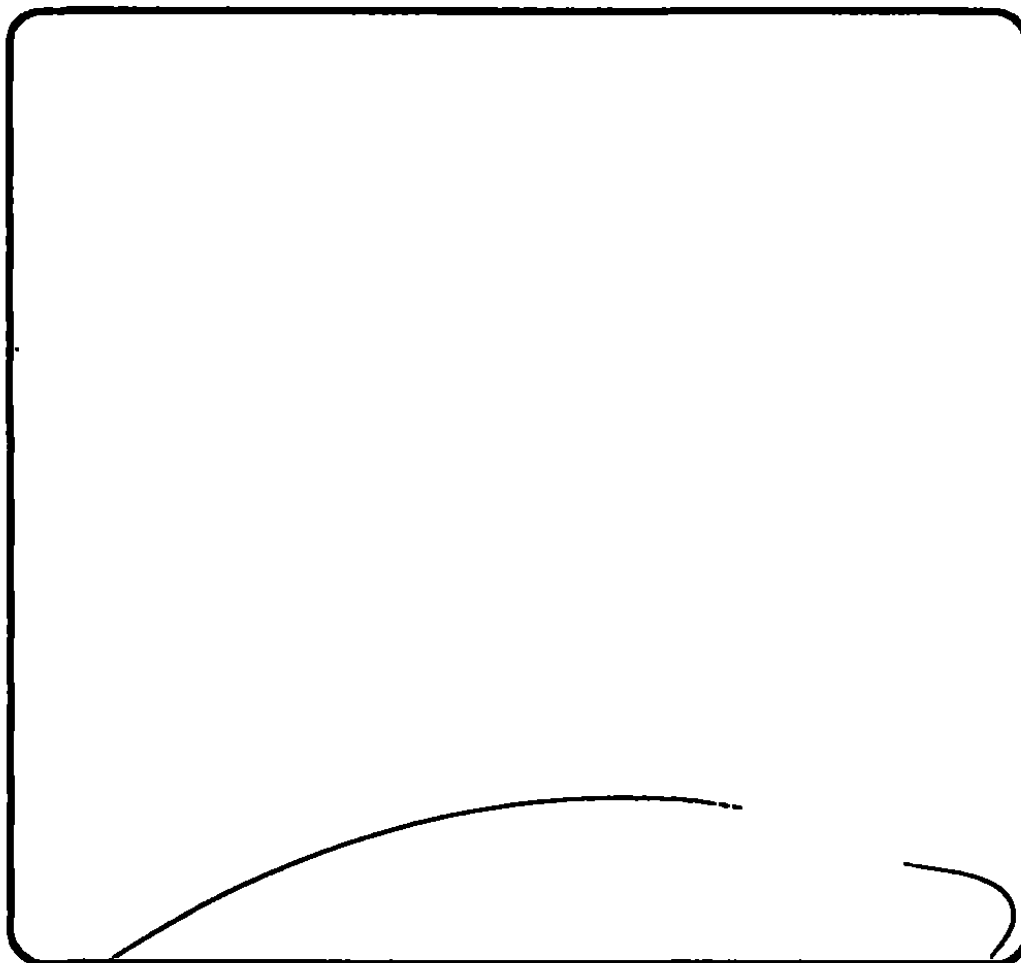
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. PODER No. 15.346
- ☐ Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Descripción de la invención.
- ☒ Una o más reivindicaciones.
- ☐ Dibujos y/o planos necesarios
- ☐ 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
- ☐ Arie final 12x12.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

NOMBRE: GERMAN CASTELLO GRAUFIRMA: 

C.C.17'017.671

T.P. 2978

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



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 36,744
FECHA : JUNIO 12 DE 2001

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Indicacion : 01046749 00000000

Folios: 24

Fecha (VMB): 2001-06-12 15:29:57

Tramite : 002 PATENTES D I REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ADRIGERMANCAS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3942389	12/06/2001	356,640.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	356,640.00
		TOTAL :	\$ 356,640.00

SON: TRESCIENTOS CINCUENTA Y SEIS MIL SEISCIENTOS CUARENTA PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

COMPOSICIONES FARMACEUTICAS CON AGENTE DE TIPO BIGUANIDA
PARA TRATAMIENTOS DE DIABETES

La presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticas para tratamientos de la diabetes mellitus, particularmente diabetes no dependiente de insulina (NIDDM) conocidas como diabetes de tipo II y de condiciones asociadas a la misma, que corrientemente se tratan con agentes antihiper glucémicos del tipo biguanida. Un ejemplo de dicho agente es la 1,1-dimetil-biguanida llamada también Metformina (M).

Algunos derivados de la Tiazolidinadiona han demostrado alguna actividad antihiper glucémica e hipolipidémica como el caso de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino etoxi bencil-)]-tiazolidina -2,4- diona que en lo sucesivo llamaremos "Compuesto I" así como sus sales como la sal maleato.

Este tipo de "Compuestos I" conlleva igualmente características de sensibilización a la insulina y en especial a la insulina de tipo tiazolidinadiona.

Igualmente han aparecido otro tipo de compuestos con actividad sensibilizadora a la insulina y especialmente como sensibilizadores "acíclicos a insulina".

Ahora, cuando el denominado "compuesto I" se asocia con un agente antihiper glucémico del tipo biguanida, esta combinación ejerce un efecto favorable sobre el control glucémico sin riesgo de efectos desfavorables en el paciente, lo que hace viable su utilización en tratamientos de diabetes tipo II, o diabetes mellitus y sus condiciones asociadas.

El invento describe igualmente un método de tratamiento para la diabetes mellitus del tipo II, en mamíferos y humanos especialmente a través de administrar una dosis eficaz no tóxica y farmacéuticamente aceptable de un sensibilizador a insulina, sea del tipo de Compuesto I y un agente hiper glucémico del tipo

5

biguanida .

Otro aspecto del invento contempla la creación de un sensibilizador a insulina , tal como el compuesto I, junto con un agente antihiper glucémico del tipo biguanida , para tratamientos contra la diabetes mellitus , o diabetes tipo II y las condiciones asociadas con dicha diabetes.

El método comprende o bien una administración conjunta de un sensibilizador a insulina, tal como el Compuesto (I), y un agente antihiper glucémico del tipo de biguanida, o la
5 administración consecutiva de los mismos.

La administración conjunta incluye la administración de una formulación que incluye tanto un sensibilizador a insulina, por ejemplo el Compuesto (I), como un agente antihiper glucémico del tipo de biguanida, o la administra-
10 ción esencialmente simultánea de formulaciones separadas de cada uno de los agentes.

En otro aspecto, el invento crea el uso de un sensibilizador a insulina, tal como el Compuesto (I) y un agente antihiper glucémico del tipo de biguanida, para utilizarse en
15 la fabricación de una composición destinada al tratamiento de la diabetes mellitus, especialmente de la diabetes del Tipo II y las condiciones asociadas con la diabetes mellitus.

Un apropiado agente antihiper glucémico del tipo de biguanida
20 es metformina, buformina o fenoformina, especialmente metformina.

Un apropiado sensibilizador a insulina del tipo de tiazolidinadiona es el Compuesto (I).

Otros apropiados sensibilizadores a insulina del tipo de tiazolidinadiona incluyen (+)-5-[[4-[(3,4-dihidro-6-
25 hidroxil-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiran-2-il)metoxi]-fenil]metil]-2,4-tiazolidinadiona (o troglitazona), 5-[4-[(1-metil-ciclohexil)metoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona (o ciglitazona), 5-[4-[2-(5-etil-piridin-2-il)etoxi]bencil]-tiazolidina-2,4-diona (o pioglitazona) o 5-[(2-bencil-2,3-
30 dihidro-benzopiran)-5-ilmetil]tiazolidina-2,4-diona (o englitazona).

En un aspecto particular, el método comprende la administración de 2 a 12 mg del Compuesto (I), especialmente cuando se administra por cada día.

35 Particularmente, el método comprende la administración de 2 a 4, de 4 a 8 o de 8 a 12 mg del Compuesto (I) por día.

Particularmente, el método comprende la administración

de 2 a 4 mg del Compuest (I), especialmente cuando se administra por cada día.

Particularmente, el método comprende la administración de 4 a 8 mg del Compuesto (I), especialmente cuando se
5 administra por cada día.

Particularmente, el método comprende la administración de 8 a 12 mg del Compuesto (I), especialmente cuando se administra por cada día.

Preferiblemente, el método comprende la administración de 2 mg del Compuesto (I), especialmente cuando se adminis-
10 tra por cada día.

Preferiblemente, el método comprende la administración de 4 mg del Compuesto (I), especialmente cuando se adminis- tra por cada día.

Preferiblemente, el método comprende la administración de 8 mg del Compuesto (I), especialmente cuando se adminis-
15 tra por cada día.

Se entenderá que el sensibilizador a insulina, tal como el Compuesto (I), y el agente hiperglucémico del tipo de biguanida se administran cada uno en una forma
20 farmacéuticamente aceptable, inclusive derivados farmacéuticamente aceptables, tales como sales farmacéuticamente aceptables, ésteres y solvatos del mismo, según sea apropiado al agente farmacéuticamente activo relevante. En ciertas instancias en este texto, los nombres usados para la relevante biguanida pueden referirse a una particular forma farmacéutica del agente activo relevante. Se entenderá que todas las formas farmacéuti-
25 camente aceptables de los agentes activos, per se, se encuentran amparados por esta invención.

Apropiadas formas farmacéuticamente aceptables de sensibilizadores a insulina incluyen las que se describen en las publicaciones antes mencionadas.

30

35

Apropiadas formas farmacéuticamente aceptables del agente antihiperglucémico del tipo de biguanida dependen del

7X

agente particular que se utilice, pero incluyen conocidas formas farmacéuticamente aceptables del compuesto particular que se escoge. Dichos derivados se encuentran o son citados en los textos de referencia clásicos tales como las Farmacopeas Británica y de los EE.UU., Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.), The Extra Pharmacopoeia (Londres, The Pharmaceutical Press)

Una apropiada forma farmacéuticamente aceptable de metformina es una sal por adición de ácido, tal como un hidrocioruro.

El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se pueden preparar utilizando métodos conocidos

El Compuesto (I) puede existir en una de varias formas tautómeras, todas las cuales están abarcadas por el término "Compuesto (I)" como formas tautómeras individuales o como mezclas de las mismas. El Compuesto (I) contiene un átomo de carbono quiral, y por lo tanto puede existir en hasta dos formas estereoisómeras, el término Compuesto (I) abarca todas estas formas isómeras ya sea como isómeros individuales o como mezclas de isómeros, inclusive los racematos.

El sensibilizador a insulina, o el agente antihiper-glucémico del tipo de biguanida que se escoge, se preparan de acuerdo con métodos conocidos, encontrándose dichos métodos, o haciéndose referencia a ellos, en los textos de referencia clásicos, tales como las Farmacopeas Británica y de los EE.UU., Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.), Martindale The Extra Pharmacopoeia (Londres, The Pharmaceutical Press)

Cuando se utiliza en el presente contexto, la expresión "condiciones asociadas con la diabetes" incluye las condiciones asociadas con el estado prediabético, las condiciones asociadas con la diabetes mellitus propiamente

dicha y las complicaciones asociadas con la diabetes mellitus.

Cuando se utiliza en el presente contexto, la expresión "condiciones asociadas con el estado prediabético" incluye condiciones tales como resistencia a insulina, inclusive resistencia hereditaria a la insulina, tolerancia deteriorada a la glucosa e hiperinsulinemia.

La expresión "condiciones asociadas con la diabetes mellitus propiamente dicha" incluyen hiperglucemia, resistencia a la insulina, inclusive resistencia adquirida a la insulina y obesidad. Otras condiciones asociadas con la diabetes mellitus propiamente dicha incluyen hipertensión y enfermedad cardiovascular, especialmente aterosclerosis, y condiciones asociadas con la resistencia a insulina. Las condiciones asociadas con la resistencia a insulina incluyen el síndrome ovárico policístico y la resistencia a insulina inducida por esteroides y la diabetes gestacional.

La expresión "complicaciones asociadas con la diabetes mellitus" incluye una enfermedad renal, especialmente una enfermedad renal asociada con la diabetes del Tipo II, neuropatía y retinopatía.

Las enfermedades renales asociadas con la diabetes del Tipo II incluyen nefropatía, glomerulonefritis, esclerosis glomerular, síndrome nefrótico, nefroesclerosis hipertensiva y enfermedad renal en fase terminal.

Tal como se utiliza en el presente contexto, la expresión "farmacéuticamente aceptable" abarca el uso tanto humano como veterinario: por ejemplo la expresión "farmacéuticamente aceptable" abarca un compuesto aceptable en veterinaria.

Para la evitación de toda duda, cuando se hace referencia en el presente contexto a cantidades escalares, inclusive cantidades en mg, del Compuesto (I) en una forma farmacéuticamente aceptable, la cantidad escalar mencionada se da con respecto al Compuesto (I) propiamente dicho: por ejemplo, 2 mg del Compuesto (I) en la forma de la sal maleato es la cantidad de sal maleato que contiene 2 mg del

Compuest (I).

La diabetes mellitus es preferiblemente una diabetes del Tipo II.

El efecto particularmente beneficioso sobre el control glucémico proporcionado por el tratamiento del invento se indica que es un efecto sinérgico con relación al control esperado para la suma de los efectos de los agentes activos individuales.

El control glucémico puede ser caracterizado utilizando métodos convencionales, por ejemplo por medición de un índice típicamente utilizado de control glucémico, tal como la glucosa en plasma en ayunas o la hemoglobina glucosilada (Hb Alc). Tales índices se determinan utilizando metodología clásica,

En un aspecto preferido, el nivel de dosificación de cada uno de los agentes activos, cuando se utilizan de acuerdo con el tratamiento del invento, será menor que el que se hubiera requerido partiendo de un efecto puramente aditivo sobre el control glucémico. También hay una indicación de que el tratamiento de la invención efectuará un mejoramiento, relativo a los agentes individuales, en los niveles de avanzados productos glucosilados finales (AGEs), leptina y lípidos serosos incluyendo colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL incluyendo mejoramientos en las relaciones de los mismos, en particular un mejoramiento en lípidos serosos incluyendo colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL incluyendo mejoramientos en las relaciones de los mismos.

En el método del invento, los medicamentos activos son administrados preferiblemente en una forma de composición farmacéutica. Tal como antes de indica, tales composiciones pueden incluir ambos medicamentos o uno solamente de los medicamentos.

Correspondientemente, en un aspecto del invento se crea una composición farmacéutica que comprende un sensibilizador a insulina, tal como el Compuesto (I), especialmente de 2 a 12 mg del mismo, un agente antihiper glucémico del tipo de biguanida y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.

Tales composiciones se pueden preparar mezclando un sensibilizador a insulina, tal como el Compuesto (I), especialmente de 2 a 12 mg del mismo, el agente antihiper glucémico del tipo de biguanida y un vehículo farmacéutica-

mente aceptable para el mismo.

Usualmente, las composiciones están adaptadas para administración por vía oral. Sin embargo, pueden ser adaptadas para otros modos de administración, por ejemplo la
5 administración por vía parenteral, la administración sublingual o la transdérmica.

Las composiciones pueden estar en forma de tabletas, cápsulas, polvos, gránulos, pastillas rómbicas, supositorios, polvos reconstituibles o preparaciones líquidas, tales
10 como soluciones o suspensiones orales o parenterales estériles.

Con el fin de obtener una consistencia de administración, se prefiere que la composición del invento esté en la forma de una dosis unitaria.

15 Las formas de presentación de dosis unitarias para administración por vía oral pueden ser tabletas y cápsulas, y éstas pueden contener excipientes convencionales tales como agentes de aglutinación, por ejemplo jarabe, goma arábica, gelatina, sorbitol, tragacanto o poli(vinil-
20 pirrolidona); materiales de carga, por ejemplo lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes para compresión de tabletas, por ejemplo estearato de magnesio; desintegrantes, por ejemplo almidón, poli(vinil-pirrolidona), almidón-glicolato de sodio
25 o celulosa microcristalina; o agentes humectantes farmacéuticamente aceptables tales como lauril-sulfato de sodio.

Las composiciones están preferiblemente en una forma de dosificación unitaria en una cantidad apropiada para la dosificación diaria relevante.

30 Las apropiadas dosificaciones unitarias del Compuesto de fórmula (I) comprenden 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 mg del Compuesto (I).

La composición del invento se puede administrar de 1 a 6 veces por día, pero lo más preferiblemente de 1 ó 2
35 veces por día.

Dosificaciones particulares del Compuesto (I) son las de 2 mg/día, 4 mg/día, inclusive 2 mg dos veces por día, y

8 mg/día, inclusive 4 mg dos veces por día.

Apropiadas dosificaciones unitarias del sensibilizador a insulina o agente antihiper glucémico del tipo de biguanida, tal como metformina, incluyen las dosis conocidas para estos compuestos como se describen o se mencionan en los textos de referencia tales como las Farmacopeas Británica y de los EE.UU., Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.), Martindale The Extra Pharmacopoeia (Londres, The Pharmaceutical Press)

Apropiadas dosificaciones de metformina incluyen las de hasta 3.000 mg por día, en dosis unitarias de 500 mg (por ejemplo dos o tres veces por día) u 850 mg (por ejemplo dos veces por día), un ejemplo de una dosificación para la metformina es la de 500 mg por una vez y hasta llegar a cinco veces por día, al día.

Así, un ejemplo del método comprende la administración de 4 u 8 mg del Compuesto (I) (a razón de 2 mg dos veces por día o 4 mg dos veces por día, respectivamente) y 1.000 mg a 2.500 mg de metformina (a razón de 500 mg dos veces por día a 500 mg cinco veces por día, respectivamente).

Las composiciones orales sólidas se pueden preparar por métodos convencionales de mezclar, rellenar o comprimir tabletas. Se pueden utilizar repetidas operaciones de mezcla para distribuir el agente activo por toda la masa de estas composiciones empleando grandes cantidades de materiales de carga o relleno. Dichas operaciones son desde luego convencionales en la técnica. Las tabletas se pueden revestir de acuerdo con métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal, en particular con un revestimiento entérico.

Las preparaciones líquidas por vía oral pueden estar en la forma, por ejemplo, de emulsiones, jarabes o elixires, o se pueden presentar como un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo apropiado antes de su uso. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales, tales como agentes suspendedores, por ejemplo sorbitol, jarabe, metil-celulosa, gelatina, hidroxietil-celulosa, carboximetil-celulosa, gel de esteara-

to de aluminio, grasas comestibles hidrogenadas; agentes emulsionantes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbitán, o goma arábiga; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo aceite de almendras, 5 aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos tales como ésteres de glicerol, propilen-glicol o alcohol etílico; conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de metilo o propilo, o ácido sórbico; y si se desean, convencionales agentes saboreantes o colorantes.

10 Para la administración por vía parenteral, se preparan formas fluidas de dosificación unitaria utilizando el compuesto y un vehículo estéril, y, dependiendo de la composición utilizada, aquél se puede o bien suspender o 15 disolver en el vehículo. Para preparar soluciones, el compuesto se puede disolver en agua para inyección y se puede esterilizar en un filtro antes de cargarlo dentro de un apropiado vial o ampolla y de cerrar herméticamente. Ventajosamente, agentes coadyuvantes tales como un anestésico local, un conservante y agentes tamponadores, se pueden 20 disolver en el vehículo. Para aumentar la estabilidad, la composición se puede congelar después de haberla cargado dentro del vial y se puede eliminar el agua en vacío. Las suspensiones parenterales se preparan sustancialmente de la misma manera, excepto que el Compuesto (I) es suspendido en 25 el vehículo en lugar de ser disuelto y que la esterilización no puede conseguirse por filtración. El compuesto se puede esterilizar por exposición a óxido de etileno antes de suspenderlo en el vehículo estéril. Ventajosamente, se incluye un agente tensioactivo o humectante en la composición, para facilitar una distribución uniforme del compues- 30 to.

Las composiciones pueden contener de 0,1 a 99% en peso, preferiblemente de 10-60% en peso, del material activo, dependiendo del método de administración.

35 Si se desea, las composiciones pueden estar en la forma de un envase acompañado por instrucciones escritas o impresas para su uso.

Las composiciones se formulan de acuerdo con métodos convencionales, tales como se describen en textos de referencia clásicos, por ejemplo las Farmacopeas Británica y de los EE.UU., Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.), Martindale The Extra Pharmacopoeia (London, The Pharmaceutical Press)

En un aspecto adicional, el presente invento crea también una composición farmacéutica que comprende un sensibilizador a insulina tal como el Compuesto (I) especialmente de 2 a 12 mg del mismo, un agente antihiper glucémico del tipo de biguanida, y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo, a fin de usarse como una sustancia terapéutica activa.

En particular, el presente invento crea una composición farmacéutica que comprende un sensibilizador a insulina tal como el Compuesto (I), especialmente de 2 a 12 mg del mismo, un agente antihiper glucémico del tipo de biguanida y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo, para usarse en el tratamiento de la diabetes mellitus, especialmente de la diabetes del Tipo II y condiciones asociadas con la diabetes mellitus.

Un margen de 2 a 4 mg incluye un margen de 2,1 a 4, 2,2 a 4, 2,3 a 4, 2,4 a 4, 2,5 a 4, 2,6 a 4, 2,7 a 4, 2,8 a 4, 2,9 a 4 o 3 a 4 mg.

Un margen de 4 a 8 mg incluye un margen de 4,1 a 8, 4,2 a 8, 4,3 a 8, 4,4 a 8, 4,5 a 8, 4,6 a 8, 4,7 a 8, 4,8 a 8, 4,9 a 8, 5 a 8, 6 a 8 o 7 a 8 mg.

Un margen de 8 a 12 mg incluye un margen de 8,1 a 12, 8,2 a 12, 8,3 a 12, 8,4 a 12, 8,5 a 12, 8,6 a 12, 8,7 a 12, 8,8 a 12, 8,9 a 12, 9 a 12, 10 a 12 u 11 a 12 mg.

No se han comprobado efectos toxicológicos desfavorables para las composiciones o los métodos del invento en los márgenes de dosificación antes mencionados.

El siguiente Ejemplo ilustra el invento pero no lo limita de ninguna de las maneras., para ilustrar las formas del compuesto I, sea como concentrado o como tabletas .

Ejempl

Este estudio evaluó las características farmacocinéticas (PK) del Compuesto (I) y de metformina (M), administrados a solas o en combinación. Dieciséis voluntarios machos, con una edad de 22 a 55 años, recibieron por vía oral el Compuesto (I) (2 mg Q12h), M (500 mg Q12h) o la combinación, en cada caso por 4 días. El plasma recogido en el día 4 de cada régimen se analizó para concentraciones del Compuesto (I) y de M. Las dosis por vía oral del Compuesto (I) y M eran seguras y bien toleradas a solas o en combinación. No hubo episodios de hipoglucemia y la administración conjunta no da como resultado un aumento en la concentración de ácido láctico en sangre.

15

Parámetro [unidades]	M		Compuesto (I)	
	A solas	Combn	A solas	Combn
AUC (0-12) [ng.h/ml]	626 (494-86)	629 (418-91)	6.508 (4.694-87)	6.575 (4.773-92)
Cmax [ng/ml]	105 (78,9-15)	104 (76,5-1)	901 (620-12)	918 (635-134)
Tmax [horas]	3,0 (2,0-4)	3,5 (1,5-4)	3,0 (1,0-6)	3,5 (1,5-6)
T1/2 [horas]	3,22 (2,45-5)	3,21 (2,56-4)	3,24 (2,56-4)	3,41 (2,64-4)

20

25

Combn = administración conjunta del Compuesto (I) + M

La administración conjunta del Compuesto (I) y M no afecta a las condiciones farmacocinéticas de estado permanente (área bajo la curva = AUC (0-12), Cmax, Tmax o T1/2) de cualquiera de los fármacos. Puesto que no habían sido afectadas las concentraciones en plasma de M, la administración conjunta del Compuesto (I) no acentuará las toxicidades de M dependientes de la concentración.

30

35

COMPOSICIONES DEL COMPUESTO (I)

A Preparación de un concentrado

5 Aproximadamente dos terceras partes del monohidrato de lactosa se hacen pasar a través de un tamiz apropiado y se mezclan con la sal maleato molida del Compuesto (I). Se hacen pasar almidón-glicolato de sodio, hidroxipropil-metil-celulosa, celulosa microcristalina y la lactosa remanente a
10 través de un apropiado tamiz y se añaden a la mezcla. Se continúa luego la mezcladura. La mezcla resultante es luego granulada en húmedo con agua purificada. Los gránulos en húmedo son luego tamizados, secados en un secador de lecho fluidizado y los gránulos secados se hacen pasar a través de
15 otro tamiz y finalmente se homogeneizan.

% DE LA COMPOSICIÓN DE CONCENTRADO GRANULAR

	Ingrediente	Cantidad (%)
20	Compuesto (I) molido como sal maleato	13,25 (sal maleato pura)
	Almidón-glicolato de sodio	5,00
	Hidroxipropil-metil-celulosa 2910	5,00
	Celulosa microcristalina	20,0
	Monohidrato de lactosa, calidad ordinaria	hasta 100
25	Agua purificada	*

* Eliminada durante el tratamiento

B Formulación del concentrado a la forma de tabletas

30

Los gránulos procedentes del párrafo anterior se colocan dentro de un mezclador por volteo. Aproximadamente dos terceras partes de la lactosa se tamizan y se añaden al mezclador. La celulosa microcristalina, el almidón-glicolato
35 de sodio, el estearato de magnesio y la lactosa remanente se

16

tamizan y añaden al mezclador y la mezcla es mezclada conjuntamente. La mixtura resultante se comprime luego en una prensa rotatoria para comprimir tabletas hasta un peso preestablecido de 150 mg para las tabletas de 1, 2 y 4 mg y a un peso preestablecido de 300 mg para las tabletas de 8 mg.

Los núcleos de tabletas se transfieren luego a una máquina para revestir tabletas, se calientan previamente con aire templado (aproximadamente a 65°C) y se revisten con películas hasta que el peso de las tabletas haya aumentado en un 2,0% hasta 3,5%.

		Cantidad (mg por tableta)			
Concentración de la tableta		1,0 mg	2,0 mg	4,0 mg	8,0 mg
15	Ingrediente activo:				
	Gránulos de concentrado de maleato del Compuesto (II)	10,00	20,00	40,00	80,00
	Otros Ingredientes:				
	Almidón-glicolato de sodio	8,88	8,48	5,48	10,92
	Celulosa microcristalina	27,85	25,85	21,85	43,70
20	Monohidrato de lactosa	104,44	98,94	81,94	163,88
	Estearato de magnesio	0,75	0,75	0,75	1,50
	Peso total del núcleo de tableta	150,0	150,0	150,0	300,0
	Material acuoso de revestimiento de película	4,5	4,5	4,5	9,0
25	Peso total de la tableta revestida con película	154,5	154,5	154,5	309,0

REIVINDICACIONES

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 sensibilizador a insulina y un agente anti-hiperglucémico del tipo biguanida, y un vehículo farmacéuticamente aceptable para la misma.

2.- Composición según la reivindicación 1 en la cual el agente anti-hiperglucémico del tipo biguanida es la metformina.

3.- Composición según la reivindicación 1 en la cual dicho agente anti-hiperglucémico del tipo biguanida es hidrocloruro de metformina.

4.- Composición según la reivindicación 1 en la cual dicho sensibilizador a insulina es una 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]-benzil]tiazolidina-2,4 diona o Compuesto (I).

5.- Composición según la reivindicación 1 en la cual dicho sensibilizador a insulina es una (+)-5-[[4-(3,4-dihidro-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiran-2-il)metoxi]fenil]metil]-2,4-tiazolidinadiona (o troglitazona),

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

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

ó una 5-[(2-benzil-2,3-dihidro-benzopiran)-5-ilmetil)tiazolidina-2,4 diona (o englitazona),

ó una sal farmacéuticamente aceptable de dicho sensibilizador.

6.- Composición según la reivindicación 4 en la cual el compuesto (I) sensibilizador a insulina se administra entre 2 y 12 mg.

7.- Composición según la reivindicación 4 y 6 en la cual el compuesto (I) sensibilizador se administra

en dosis de 2 a 4, 4 a 8, o de 8 a 12 mg.

8.- Composición según las reivindicaciones 4 y 6 en la cual el compuesto (I) sensibilizador se administra en dosis de 2 a 4 mg.

9.- Composición según las reivindicaciones 4 y 6 en la cual el compuesto (I) sensibilizador se administra en dosis de 4 a 8 mg.

10.- Composición según las reivindicaciones 4 y 6, en la cual el compuesto (I) sensibilizador se administra en dosis de 8 a 12 mg.

11.- Composición según las reivindicaciones 4 y 6, en la cual el compuesto (I) sensibilizador se administra en dosis de 2 mg.

12.- Composición según las reivindicaciones 4 y 6, en la cual el compuesto (I) sensibilizador se administra en dosis de 4 mg.

13.- Composición según las reivindicaciones 4 y 6, en la cual el compuesto (I) sensibilizador se administra en dosis de 8 mg.

14.- Composición según las reivindicaciones 1 y 2 en la cual la metformina esta en cantidades de 500 u 850 mg.

R E S U M E N

5 Composición para el tratamiento y/o la profilaxia de
diabetes mellitus, condiciones asociadas con la diabetes
mellitus y ciertas complicaciones de la misma, en un
mamífero, cuyo método comprende administrar una cantidad
10 eficaz no tóxica y farmacéuticamente aceptable de un
sensibilizador a insulina y un agente antihiperoglucémico del
tipo de biguanida, a un mamífero que necesita de ello, y a
una composición farmacéutica que comprende un sensibilizador
a insulina y un agente antihiperoglucémico del tipo de
15 biguanida.

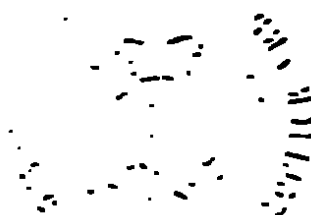
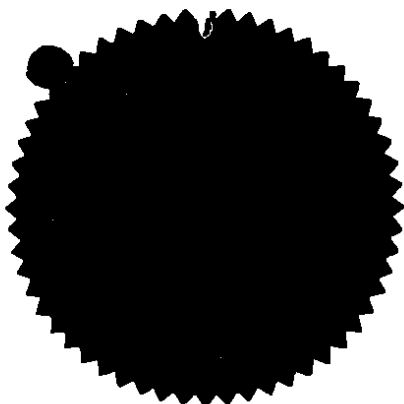
Yo, el infrascrito, JOHN DAVID WOODWARD, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

CERTIFICO:

QUE la Cesión de Invención que se adjunta fue firmada por haberla puesto el Señor Don STEPHEN ALISTAIR SMITH, cuya identidad me consta.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario, expido la presente que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy diez de abril del año dos mil uno.

J.D. Woodward
Notario



APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. **Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland**
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. **Has been signed by John David Woodward**
a été signé par
3. **Acting in the capacity of Notary Public**
agissant en qualité de
4. **Bears the seal/stamp of The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. **at London/à Londres**

6. the/le 10 April 2001

7. **by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /**
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. **Number/sous No**

G881656

9. **Stamp:**
timbre:



10. **Signature: T.S. Cunningham**

A handwritten signature in black ink, appearing to be "T.S. Cunningham", written over a horizontal line.

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

Castill Grau & Asociados
ABOGADOS21
22INVENTION ASSIGNMENT

The undersigned, Stephen Alistair Smith

domiciled in Harlow, Essex, England

respectively, hereby appoints Dr. GERMAN CASTILLO GRAU, and/or
Dr. ADRIANA CASTILLO GIBSONE and/or Dr. LUIS FELIPE CASTILLO
GIBSONE, domiciled in Bogota, Colombia, with offices at Carrera
13 No. 37-43, 12th Floor in Bogota, as attorney with ample and
sufficient power, including that of receiving notifications and
appointing judicial and extra-judicial attorneys, to apply for
and obtain from the Colombian offices and authorities Patent
of Invention for "NOVEL METHOD OF TREATMENT" - - - - -

- - - - -
to be issued in the name of SmithKline Beecham p.l.c. - - - - -

- - - - - domiciled in Brentford,
Middlesex, United Kingdom- - - - - to whom assignment has
been made of all rights and titles on said invention/creation
without any restriction whatsoever.-

Given and signed in *Harlow, Essex, England*

Inventor(s),

S.A. Smith

Stephen Alistair Smith

RETIRO folios 22 y 23
Correspondientes a tarjeta
Propietario y Archivo Técnico

NOTA: RETIRO EL FOLIO 24, CORRESPONDIENTE AL EXTRACTO PARA PURIFICACION.

202046

20/XII/2002

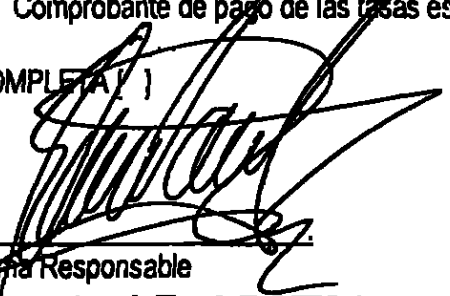
Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
~~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 de trazado	[]	[]
• Comprobante de pago de las tasas establecidas.	[]	[]
COMPLETA []		
INCOMPLETA	[]	[]


Firma Responsable

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
GERMAN CASTILLO GRAU
Apoderado

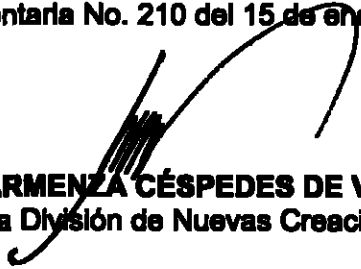
REFERENCIA:	Radicación No.	01-46749
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	2199
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

Para efectos de entendimiento, y posterior digitalización de la solicitud es importante que los documentos aportados se encuentren completos, por lo tanto se sugiere aportar un nuevo capítulo descriptivo, ya que el presentado con la solicitud contiene defectos en su presentación, tiene espacios en blanco, partes borrosas etc.

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) 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 artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 26 JUL. 2001.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: Info@slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia