

Señores

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá, D.C.

02-01-444 -
Re.: Expediente No. 01-46.749

Solicitud de Patente

SMITHKLINE BEECHAM PLC

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 01046749 00000002 Folios: 17
Fecha (AMD): 2001-08-09 09:57:10
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 RESPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

En relación con la última providencia recaída en este Expediente, adjunto acompaño un nuevo ejemplar de la descripción, reivindicaciones y resumen.

Renuncio al término faltante de traslado y le solicito continuar este trámite,

De Usted atentamente,

GERMAN CASTILLO GRAU

T.P. No. 2978 del G.S.J

COMPOSICIONES FARMACEUTICAS CON AGENTE DE TIPO BIGUANIDA PARA TRATAMIENTO DE DIABETES

La presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticas para tratamientos de la diabetes mellitus, particularmente diabetes no dependiente de insulina (NIDDM) conocidos 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 Metaformina (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 con 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 "áclicos 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 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 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 administración 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 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 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- hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiran-2 - il) metoxi] - fenil] metil] - 2,4-tiazolidinadiona (o troglitazona), 5 - [4 - [(1-metil-ciclohexil) metoxil] bencil] tiazolidina-2,4 - diona (o ciglitazona), 5 - [4 - [2 - (5 - etil - piridin - 2 - il) etoxil] bencil] - tiazolidina - 2,4 - diona (o piolitazona) o 5 - [(2 - bencil - 2,3 - 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.

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 Compuesto (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 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 administra por cada día.

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

Preferiblemente, el método comprende la administración de 8 mg del Compuesto (I), especialmente cuando se administra 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 farmacéuticamente aceptable, inclusive derivados farmacéuticamente aceptables, tales como sales farmacéuticamente aceptables, ésteres y solvantes 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 farmacéuticamente 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.

Apropiadas formas farmacéuticamente aceptables del agente antihiper glucémico del tipo de biguanida dependen del 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 Pharmacopea (Londres, The Pharmaceutical Press).

Una apropiada forma farmacéuticamente aceptable de metaformina 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 esteroisómeras, el término Compuesto (I) abarca todas estas formas 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

Compuesto (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 A_{1c}). Tales índices se determinan utilizando metodología clásica.

En un aspecto preferido, el nivel de dosificación de cada uno de los agentes activos, cuando se utilicen 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 avanzadas 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 se 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 arábiga, 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 4mg dos veces por día.

Apropiadas dosificaciones unitarias del sensibilizador a insulina o agente antihiperglucémico del tipo de biguanida, tal como metaformina, 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 metaformina incluyen las de hasta 3.000 mg por día, en dosis unitarias de 500 mg (por ejemplo dos o tres veces por día), un ejemplo de una dosificación para la metaformina 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 metaformina (a razón de 500 mg dos veces por día a 500 mg cinco veces por día, respectivamente).

Las composiciones orales sólidas se puede 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, hidroxetil-celulosa, carboximetil-celulosa, gel de estearato de aluminio, grasas comestibles hidrogenadas; agentes

- emulsionantes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbitán, o goma arábica; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo aceite de almendras, 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 disolver en el vehículo. Para preparar soluciones, el
- 15 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 (Londres, 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, 2,2, 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 a ninguna de las maneras, para ilustrar las formas del compuesto I, sea como concentrado o como tabletas.

38
37

Ejemplo

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

12

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

30
39

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	6,96	6,46	5,46	10,92
	Celulosa microcristalina	27,85	25,85	21,85	43,70
20	Monohidrato de lactosa	104,44	96,94	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
Peso total de la tableta revestida con película		154,5	154,5	154,5	309,0

25

14

47
40

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). *Rosiglitazona.*

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

15

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

43
42

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 eficaz no tóxica y farmacéuticamente aceptable de un sensibilizador a insulina y un agente antihiper glucémico 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 antihiper glucémico del tipo de biguanida.

10

15

17

2do. EXAMEN DE FORMA PATENTE DE INVENCION

Folio : 44

Radicación no 01 - 48749

Concepto Técnico no 14

Clasificación Internacional de Patentes A61K31/425

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 38 de la Decisión 486 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

- SI ☒ NO ☐ Contiene un resumen de la invención (Art.26-e).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención (Art.27-d).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción de la invención (Art.26-b).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art.26-d)
- SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones. (Art.26-c).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Han sido desarrollados los productos y/o procedimientos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen. (Art. 26- h).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Los productos y/o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afroamericanas, o locales de los países miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes.(Art.26-I).
- SI ☐ NO ☒ La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico. (Art.26-J).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ La prioridad coincide con la materia reivindicada.
- SI ☒ NO ☐ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s).

EXAMINADOR TÉCNICO
202046

Bogotá D. C. Enero 8 de 2003.

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@ic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

Radicación no 01 - 48749

Concepto Técnico no 14

Observaciones:

1. Se acepta nuevo capítulo descriptivo, reivindicatorio y resumen, folios. 28 – 43 que reemplazan a los originalmente presentados
2. Aunque la solicitud reivindica una composición es importante anexar la fórmula estructural del Compuesto I

EXAMINADOR TÉCNICO
202046

Bogotá D. C. Enero 8 de 2003.

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@ic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

2020
Bogotá DC

Folio 48

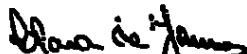
Doctor(a)
GERMAN CASTILLO GRAU
Apoderado(a)

REFERENCIA:	Radicación No.	01- 46749
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	416
	Oficio No.	31
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la misma Decisión.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, a los

23 ENE. 2003


CLARA DE JAIMES
Jefe (E) de la División de Nuevas Creaciones

202046

527

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia