


Industria y Comercio
 SUPERINTENDENCIA



3 007756 00

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 03887756 00030000

Folios: 55

Fecha (ARM): 2003-02-03 17:02:33

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

1	SOLICITUD DE:		
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☐ Capítulo I.		☒ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: MERCK PATENT GMBH sociedad constituida y existente bajo las leyes de la República Federal de Alemania. Dirección: Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, República Federal de Alemania. Domicilio: Darmstadt, República Federal de Alemania	IDENTIFICACION	
		C.C. ☐	NIT ☐
		C.E. ☐	Otro ☐ Cual _____
		Número: _____	
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: EMILIO FERRERO Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax:: 217 92 11 E-mail: <u>clientes@camvp.com.</u> Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACION	
		C.C. ☒	NIT ☐
		C.E. ☐	Otro ☐ Cual _____
		Número: <u>438.019</u> T.P. <u>31.929</u>	
4 INVENTOR (ES) (72)	1- Gérard MOINET 15, rue Lamartine, F-91400 Orsay, Francia. 3- Didier MESANGEAU 5 rue Auguste Renoir, F-77380 Combs La Ville, Francia.		
2- Gérard BOTTON 9bis, rue du Haras, F-78530 Buc Francia.			
5	PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP01/08512</u> Publicación Internacional No. <u>WO 02/11721 A1</u>		
Fecha: <u>24 de julio de 2001</u> Fecha : <u>14 de febrero de 2002</u>			
6	Título (54) <u>COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE METFORMINA</u> <u>Y UN DERIVADO TIPO 5-FENOXIALQUIL-2,4-TIAZOLIDINDIONA</u>		
7	Clasificación Internacional (51) <u>A61K 31/425</u>		
8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>FR.</u>	(32) Fecha <u>4 de agosto de 2000</u>
		(31) Número de Solicitud <u>00/10382</u>	

9

Comprobante de pago No.: 03-120 Fecha: 2 de enero de 2003

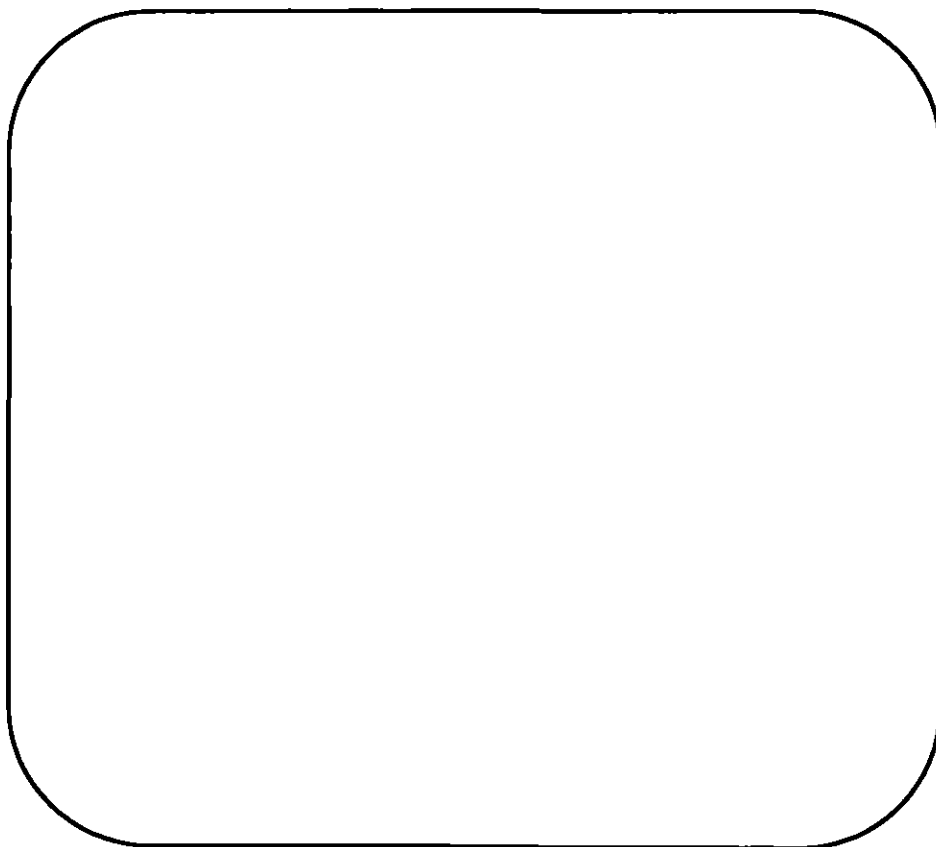
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 400.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ Otros

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA :



C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

MRE/mrm-Id-284



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

#047

La suscrita Cónsul General de Colombia en Frankfurt am Main, República Federal de Alemania, vistos los documentos presentados por los interesados,

CERTIFICA:

Que el Señor Wellenreuther ejercía las funciones de representante del Presidente del Tribunal Regional en Darmstadt en la fecha indicada y su firma corresponde a la registrada en este Consulado.

Que la empresa Merck Patent GmbH es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de la República Federal de Alemania y cumple su objeto conforme a las mismas.

Que los Señores Jens Jürgen HEUMANN y Dr. Reinhard SCHÜTTLER quienes en su carácter de apoderados y cuyas firmas fueron autenticadas ante el Notario Dr. Ebner son sus representantes legales en este país.

Frankfurt am Main, Junio 14, 1995



Stella Luz Sotelo

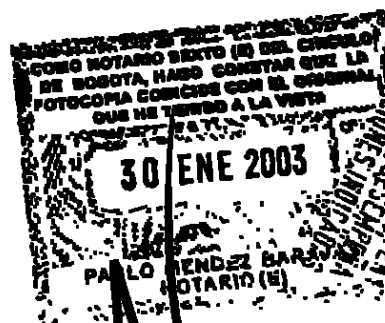
STELLA LUZ SOTELO
Cónsul General de Colombia

PAGADOS:

Impuesto Timbre

Nacional! USS: 6,=

Derechos Cons./

Fdo. Rotat. USS: 100,=

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

LUZ SOTELO
104495
4 de junio de 1995

NO SE ASU
RESPONSABILIDAD
1995 JUL 14 A 11
SIN DE LEGALIZACIONES
SIN DE LEGALIZACIONES

PODER

Yo, (nosotros) abajo firmado(s) **MERCK PATENT GMBH** domiciliado(s) en **Darmstadt, Alemania**, por el presente confiero (ierimos) poder a **GERMAN CAVELIER, GONZALO PERDOMO y ERNESTO CAVELIER**, domiciliados en la **Carrera 41 No 72-35, Bogotá, Colombia**, para y para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo(amos) a los dichos apoderados para que me(nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes, modelos y dibujos; registros de marcas de fábrica, colectivas, defensivas y de servicio; depósito de nombres comerciales y enseñas; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria, o licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de oposición, cancelación, nulidad, medidas cautelares, licencias; y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con esos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan; y c) Para que en todos los asuntos arriba determinados puedan sustituir este poder, transigir, desistirse, cancelar, recibir, renunciar, aceptar notificaciones, nombrar apoderados judiciales y extrajudiciales, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Dado y firmado hoy

en

Firma del poderdante:

MERCK PATENT GMBH

ppa.

Dr. Schüttler

ppa?

Heumann

principal officers

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los días del mes de de 19
ante mí, Notario Público de
compareció(eron) personalmente

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del poder que precede, y quien(es) tiene(n) capacidad legal para otorgarlo.

Ciudad

Notario Público

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los días del mes de de 19
ante mí, Notario Público de
compareció(eron) personalmente

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del poder que precede, y quien(es) tiene(n) capacidad legal para otorgarlo.

Ciudad

Notario Público

NOTA: Para los poderes otorgados en ~~los~~ **México, Venezuela y los Estados Unidos**, el notario debe otorgar el anterior certificado y el señor **Cónsul de Colombia** autenticará solamente la firma del notario.

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy, de de 19
compareció(eron) ante mí

a quien(es) conozco personalmente, y que firma(n) este documento en representación de la Sociedad/Compañía denominada

Certifico:

1. Que he visto los siguientes documentos *:

MERCK PATENT GMBH

2. Que dichos documentos prueban lo siguiente:

2.1. Que es una Sociedad/Compañía legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de

Alemania, que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es

Darmstadt, Alemania,

2.3. Que el objeto u objetos para los cuales se otorga el presente poder están comprendidos dentro del objeto social de la mencionada Sociedad/Compañía.

2.4. Que el Sr. (los Sres.)

está(n) autorizado(s) para otorgar el presente Poder.

Ciudad
Estado

Dr. Schüttler
Herr Heumann

Notario Público

* Los documentos deben identificarse con fecha y origen.



Para los países que no son parte del Protocolo sobre Uniformidad del Régimen Legal de los Poderes, el Cónsul colombiano debe certificar como sigue *:

Fecha:

Nº

El suscrito CONSUL DE COLOMBIA en

CERTIFICA:

1º Que el señor
quien autoriza el documento anterior, ejercía legalmente en la fecha allí indicada, las funciones de:

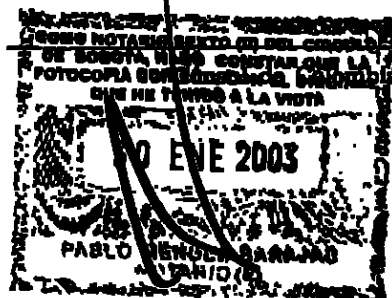
y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

2º Que tuvo a la vista las pruebas de que la Compañía

existe legalmente,

que actualmente ejerce su objeto social; y

3º Que el señor
quien firmó el poder que precede en su carácter de
está autorizado para representarla en este acto, y otorgar el poder.



* Son parte del Protocolo: Colombia. El Salvador, México, Venezuela y los Estados Unidos. En los demás países el señor Cónsul de Colombia debe otorgar el certificado arriba transcrito en esta página.

Nr. 299 der Urkundenrolle für 1995 (E)

Umstehende, heute vor mir vollzogenen Unterschriften der mir persönlich bekannten Herren der Firma Merck Patent GmbH in Darmstadt:

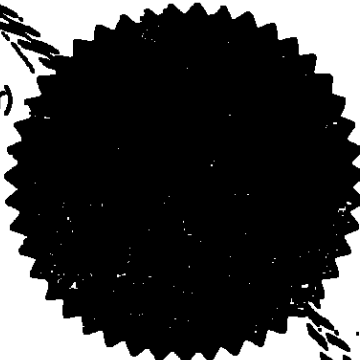
1. Jens Jürgen Heumann, Prokurist,
 2. Dr. Reinhard Schüttler, Prokurist,
- beide Dienstanschrift: 64293 Darmstadt, Frankfurter Str. 250,

beglaubige ich hiermit.

Gleichzeitig bescheinige ich hiermit aufgrund der heute vorgenommenen Einsicht in das Handelsregister des Amtsgerichts Darmstadt unter HRB 1547, daß die Herren Jens Jürgen Heumann und Dr. Reinhard Schüttler als Gesamtprokuristen gemeinsam zur Vertretung der Firma Merck Patent GmbH in Darmstadt berechtigt sind.

Darmstadt, den 23. Mai 1995


(Dr. Ebner, Notar)



Kostenberechnung

Geschäftswert: DM 5.000,- (festgesetzt gem. § 30,2 KostO)

Gebühr gem. §§ 32, 141, 45 KostO DM 20,-

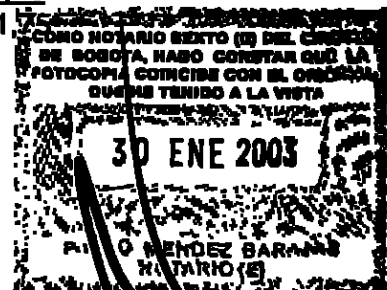
Gebühr gem. § 150 KostO DM 20,-

Gebühr gem. §§ 137, 152 KostO DM 5,-

15 % Mehrwertsteuer DM 6,75

Gesamt **DM 51,-**


(Dr. Ebner, Notar)



- 910 E 2/2 -

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des
Notars Dr. Wolfgang Ebner
in Darmstadt
und die Echtheit des beigedruckten Dienst-
siegels werden hiermit bestätigt.
Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorge-
nannte zur Vornahme der Amtshandlung
befugt war.

Geb.Verz.Nr. 1a) ga) bb) JVKostO: DM. 20,-

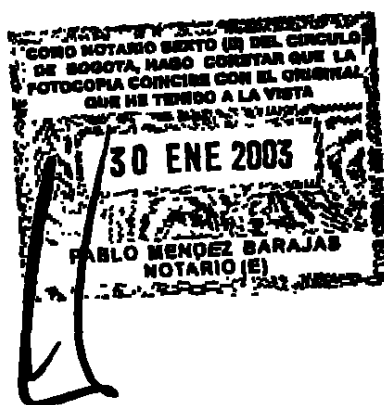
Darmstadt, den 06.06.95

Der Präsident des Landgerichts

Im Auftrag

Wellenreuther

Vorsitzender Richter



8

TRADUCCION OFICIAL No. 4915

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

(A continuación de la representación y poder conferido a GERMAN CAVELIER, GONZALO PERDOMO Y ERNESTO CAVELIER, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, por la MERCK PATENT GMBH, domiciliada en Darmstadt, Alemania:)

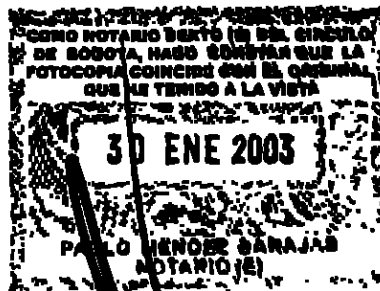
Protocolo notarial No. 299 del 1995 (E)

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

1. Jens Jürgen Heumann, apoderado
2. Dr. Reinhard Schüttler, apoderado

ambos con domicilio comercial en: 69293 Darmstadt, Frankfurter Str. 250.

Igualmente certifico, por haber examinado en el día de hoy el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Darmstadt - HRB 1547 -, que los señores Jens Jürgen Heumann y Dr. Reinhard Schüttler, como apoderados generales, están facultados para



representar conjuntamente a la firma Merck Patent GmbH,
domiciliada en Darmstadt.

Darmstadt, 23 de mayo de 1995

Fdo.: firma ilegible

(Dr. Ebner, Notario)

31

(Hilo y oblea notarial en relieve)

Costas

Valor del negocio: 5.000.-- DM (fijados seg. Art. 30,2 KostO)

Derechos seg. Art. 32, 141, 45 KostO DM 20.--

Derechos seg. Art. 150 KostO DM 20.--

Derechos seg. Art. 137, 152 KostO DM 5.--

15% IVA DM 6,75

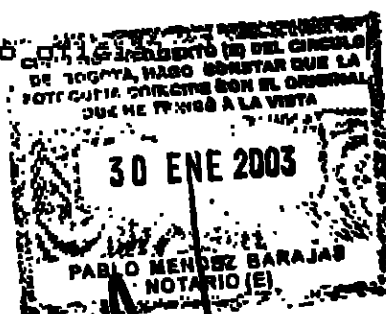
Total DM 51,75

Fdo.: firma ilegible

(Dr. Ebner, Notario)

- 910 E 2/2

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del notario
de Darmstadt, Dr. Wolfgang Ebner, y la del sello oficial que la
acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario
estaba facultado para realizar ese acto.



Reglamento de costas No. 1a) bb) JVKostD: DM 20,--

Darmstadt, 06 de junio de 1995

El Presidente del Tribunal Regional

Fdo.: firma ilegible

Wellenreuther

Juez Presidente

(sello redondo en tinta:)

El Presidente del Tribunal Regional de Darmstadt

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes por el
Consulado de Colombia en Frankfurt bajo el No. 047 del 14 de
junio de 1995 y por el Ministerio de Relaciones Exteriores de
Colombia bajo el No. 179024 del 14 de julio de 1995.

Pagado impuesto de timbre y F.R. US\$ 106,--

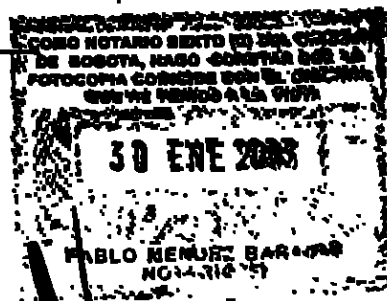
ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los
archivos de estas oficinas para su confrontación.

Santa Fe de Bogotá, 24 de julio de 1995

COMO NOTARIA SEXTA DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE

C. G. _____
COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLA)
EN ESTA NOTARIA. 26 JUL 1995

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.



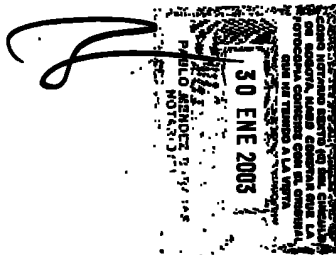
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

204546
R. Amaga
CUAL FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1995 JUL 25 11:46

JEFE DE LEGALACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



TELEFAX (57) (1) 2358850
CABLES CAVELEYES
TELEX: 45479

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 41, No 72-35
BOGOTA 8, COLOMBIA

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

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

Poderdante: MERCK PATENT GMBH

Poder conferido el: 23-05-95

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

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

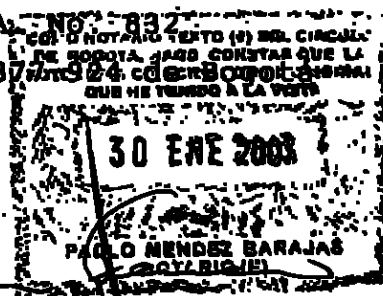
Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.872.924 de Bogotá



Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén

2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D. E., ... 25 JUL 1995
Ante MI OLGA-DUQUE DE OSPINA,
NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA,

compareció(eron) personalmente, ...

.....
.....
.....

quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.
..... 438.019

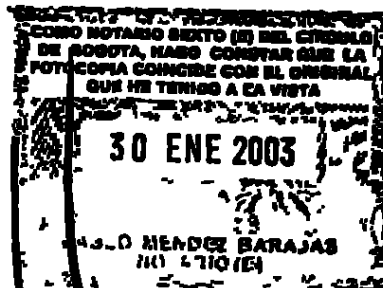
y la(s) Libreta(s) Militar(es) ..
..... 287794

domiciliado(a) en Bogotá, ...
reconoció en el presente documento la(s) firma(s) y que el
contenido del mismo es cierto
En constancia se firma esta del presente

[Signature]

NOTARIA SEXTA

[Signature]



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
14 February 2002 (14.02.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/11721 A1

(51) International Patent Classification: A61K 31/425, A61P 7/00 // (A61K 31/425, 31:155)

(21) International Application Number: PCT/EP01/08512

(22) International Filing Date: 24 July 2001 (24.07.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
00/10362 4 August 2000 (04.08.2000) FR

(71) Applicant (for all designated States except US): MERCK
PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250,
64293 Darmstadt (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): MOINET, Gérard
[FR/FR]; 15, rue Lamartine, F-91400 Orsay (FR). BOT-
TON, Gérard [FR/FR]; 9bis, rue du Haras, F-78530 Buc
(FR). MESANGEAU, Didier [FR/FR]; 5 rue Auguste
Renoir, F-77380 Combs La Ville (FR).

(74) Common Representative: MERCK PATENT GMBH;
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GR,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, NZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, ZA,
ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GI, GM,
KE, LS, MW, MY, SD, SI, SZ, TZ, UG, 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, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CI,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

Published:

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

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

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING METFORMIN AND A 5-PHENOXYALKYL-2,4-THIAZO-
LIDINEDIONE-TYPE DERIVATIVE

(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical composition comprising, as active ingredients, metformin option-
ally in the form of one of its pharmaceutically acceptable salts and a 5-phenoxyalkyl-2,4-thiazolidinedione-type derivative.

WO 02/11721 A1

PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING METFORMIN AND A 5-PHENOXYALKYL-2,4-THIAZOLIDINEDIONE-TYPE DERIVATIVE

The present invention relates to a pharmaceutical composition comprising, as active ingredients, metformin optionally in the form of one of its pharmaceutically acceptable salts and a 5-phenoxyalkyl-2,4-thiazolidinedione-type derivative described in WO 97/47612.

Its subject is also the use of metformin optionally in the form of one of its pharmaceutically acceptable salts and a 5-phenoxyalkyl-2,4-thiazolidinedione-type derivative for the preparation of a medicinal preparation intended to reduce hyperglycaemia, more particularly hyperglycaemia in non-insulin-dependent diabetes.

Metformin is mainly known for its antihyperglycaemic activity and is widely used in the treatment of non-insulin-dependent diabetes. In the case of non-insulin-dependent diabetes, metformin is also administered to the patient in combination with insulin, metformin being known to improve sensitivity to insulin.

Numerous 2,4-thiazolidinedione derivatives have been described as antihyperglycaemic and hypolipemic agents and thus described as antidiabetic agents (Takeda, patent EP 193 256 and Sankyo patent EP 207 581). These compounds are activators of the peroxisome proliferator activated receptor γ (PPAR γ).

The combination of some 2,4-thiazolidinedione derivatives and biguanide, more particularly metformin, for treating diabetes has already been described (Takeda, patent application EP 749 751 and Smithkline Beecham, patent application WO 98/57634).

Diabetes is a chronic disease exhibiting various pathological manifestations. It is accompanied by disorders in the metabolism of lipids and sugars, and by circulatory disorders. In many cases, diabetes tends to progress into various pathological complications. Thus, it is necessary to find the treatment adapted to each individual suffering from diabetes.

The specific combination of metformin optionally in the form of one of its pharmaceutically acceptable salts with 5-phenoxyalkyl-2,4-thiazolidinedione which has no activity on the transactivation of PPAR γ has

aromatic cyclic structure comprising one or two rings optionally including one or two heteroatoms in the ring, such as for example a phenyl or an α - or β -naphthyl, an arylalkyl group in which the alkyl group is as defined above and the aryl group is as defined above and optionally comprises one or more substituents, an arylalkylaryl group in which the arylalkyl and aryl fractions are as defined above, a halogen, a trifluoromethyl, a cyano, a hydroxyl, a nitro, an amino, a carboxyl, an alkoxycarbonyl, a carboxamide, a sulfonyl, a sulfone, a sulfonamide, a sulfamoyl, an alkylsulfonylamino, an acylamino, a trifluoromethoxy,

n is an integer ranging from 1 to 3,

with the restriction that if A represents a butyl radical, $(X)_n-\text{D}$ does not represent a 4-chlorophenyl group.

In the preceding text, among the aromatic radicals D, there may be mentioned as homocarbonyl-containing structure the phenyl, α -naphthyl, β -naphthyl, anthracene or fluorenyl radical. Among the heterocyclic aromatic radicals, there may be mentioned pyridyl, or the quinoliny or carbazolyl ring.

D preferably represents a phenyl or naphthyl radical.

Among the alkyl groups having from 1 to 6 carbon atoms, there may be mentioned in particular a methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, pentyl or hexyl radical. Among the alkoxy groups having from 1 to 6 carbon atoms, there may be mentioned a methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy or isobutoxy radical. Among the halogen groups, there may be mentioned in particular fluorine, chlorine, bromine or iodine.

The chain A is a linear or branched hydrocarbon chain having from 2 to 16 carbon atoms, which is saturated or which has one or more ethylenic unsaturations, optionally substituted with at least one hydroxyl radical or with a phenyl radical. As examples of a linear alkyl radical, there may be mentioned in particular a divalent ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, octyl, nonyl, decyl, dodecyl or hexadecyl radical. Among the branched alkyl chains, there may be mentioned in particular the divalent 2-ethylhexyl, 2-methylbutyl, 2-methylpentyl, 1-methylhexyl or 3-methylheptyl radical. Among the monohydroxyalkyl chains, the radicals having 2 or 3 carbon

and their pharmacologically acceptable salts.

These compounds have been described in patent application WO 97/47612.

5

It is preferable to use 5-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]thiazolidine-2,4-dione (CRE 16336).

10 According to the invention, metformin or 1,1-dimethylbiguanide may be administered in the form of one of its pharmaceutically acceptable salts such as the hydrochloride, acetate, benzoate, citrate, fumarate, embonate, chlorophenoxyacetate, glycolate, palmoate, aspartate, methanesulfonate, maleate, para-chlorophenoxyisobutyrate, formate, lactate, succinate, sulfate, tartrate, cyclohexanecarboxylate, hexanoate, octanoate, 15 decanoate, hexadecanoate, octadecanoate, benzenesulfonate, trimethoxybenzoate, para-toluenesulfonate, adamantanecarboxylate, glycoxylate, glutamate, pyrrolidonecarboxylate, naphthalenesulfonate, glucose-1-phosphate, nitrate, sulfite, dithionate, phosphate, dobesilate, thioctate, hippurate, 3-benzamidopropanoate, glucuronate, L-pyrrolidone-5- 20 carboxylate, cholate, α -glucose-1-phosphate, alginate, 4-aminobenzoate and the salt with chondriotinsulfuric acid.

Among these salts, the hydrochloride, fumarate, embonate and chlorophenoxyacetate are more particularly preferred.

25

The pharmaceutically acceptable salts of metformin are obtained in a manner known per se by the action of metformin with the corresponding acid.

30 The compositions of the invention contain therapeutically effective quantities of the various active ingredients. The ratios of the respective quantities of metformin and the compound of formula (I) therefore vary as a consequence.

35 Preferably, the weight ratio of metformin or of its pharmaceutically acceptable salt to the compound of formula (I) varies from 1/1, preferably 40/1, better still 2/1 to 20/1.

The tablets may be obtained in a conventional manner by compression of granules in the presence of one or more lubricants. Appropriate lubricants are calcium stearate, glyceryl monostearate, glyceryl palmitostearate, hydrogenated castor oil, hydrogenated vegetable oil, low-fat mineral oil, magnesium stearate, polyethylene glycol, sodium benzoate, sodium lauryl sulfate, sodium stearyl fumarate, stearic acid, talc and zinc stearate. These tablets may then be coated with polymers in solution or suspension, such as hydroxypropyl methyl cellulose or ethyl cellulose.

10

The granules used to do this are for example prepared using the wet granulation method from a mixture of the active ingredients with one or more excipients such as a binder, a disintegrating agent and a filler.

15 To obtain hard capsules, the mixture of active ingredients with an appropriate filler (for example lactose) is incorporated into empty gelatin capsules optionally in the presence of a lubricating agent such as magnesium stearate, stearic acid, talc or zinc stearate.

20 Soft capsules or gelatin capsules are prepared by solubilizing the active ingredients in an appropriate solvent (for example polyethylene glycol) followed by incorporation into soft capsules.

The forms for parenteral administration are obtained in a conventional manner by mixing active ingredients with buffers, stabilizing agents, preservatives, solubilizing agents, isotonicizing agents and suspending agents. In accordance with known techniques, these mixtures are then sterilized and then packaged in the form of intravenous injections.

30 As a buffer, persons skilled in the art may use buffers based on organic phosphate salts.

Examples of suspending agents include methyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, acacia and sodium carboxymethyl cellulose.

35

Examples of a solubilizing agent include castor oil solidified with polyoxyethylene, polysorbate 80, nicotinamide or macrogol.

Metformin may be provided in the form of any of the salts defined above; however, the use of metformin as it is or in the hydrochloride, fumarate, embonate or chlorophenoxyacetate form is preferred.

5

When metformin or its salt and the compound of formula (I) are incorporated into the same unit dose, the unit dose preferably comprises from 50 to 1 000 mg of metformin.

- 10 Advantageously, the unit dose comprises, in this case, from 12.5 to 50 mg of a compound of formula (I).

The dosage naturally depends on the mode of administration, the therapeutic indication, the age of the patient and their condition.

15

In general, the daily dosage varies between 100 and 2 000 mg of metformin and between 25 and 100 mg of compound of formula (I).

Concrete but nonlimiting examples of the invention will now be presented.

CRE 16336 AND METFORMIN COMBINATION
TEST FOR A BENEFICIAL EFFECT OF THIS
COMBINATION IN THE TREATMENT OF HYPERGLYCAEMIA

5 PHARMACOLOGICAL STUDY

The antidiabetic effect of the metformin and CRE16336 combination was studied on the nOSTZ rat, an experimental model of non-insulin-dependent diabetes.

10

This model is produced by intravenous injection of Streptozotocin (STZ) 100 mg/kg, on the day of birth.

The characteristics of this model are:

15

- a hyperglycaemia
- an absence of basal hypoinsulinaemia
- a glucose intolerance
- an absence of insulin resistance

20

> EXPERIMENTAL PROTOCOL

38 male nOSTZ rats were used after selection based on the hyperglycaemia value after fasting for 2 h in order to homogenize the groups.

25

They were then divided into 4 groups:

- a control nOSTZ group
- a group treated with metformin at 25 mg/kg
- 30 - a group treated with CRE16336 at 12.5 mg/kg
- a group treated with metformin 25 mg/kg and CRE16336 12.5 mg/kg

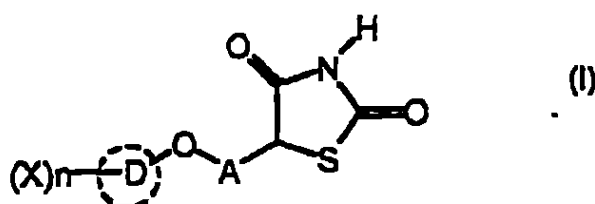
5 male Wistar rats were incorporated into this study in order to evaluate the degree of hyperglycaemia in the diabetic animals.

35

The products were administered orally in the morning between 8 am and 9 am, for 4 days. The glycaemia, insulinaemia and lacticaemia were determined, after 4 days of treatment, by collecting blood samples from the

CLAIMS

1. Pharmaceutical composition comprising, as active ingredients, (i)
 5 metformin optionally in the form of one of its pharmaceutically acceptable salts and (ii) a compound of formula (I) in combination with one or more pharmaceutically acceptable excipients, the compound of formula (I) being defined in the following manner:



10

in which A represents a linear or branched, saturated or unsaturated hydrocarbon group comprising from 2 to 16 carbon atoms,

15 D represents a homo- or heterocarbon-containing mono-, bi- or tricyclic aromatic structure which may include one or more heteroatoms,

X represents a substituent of the aromatic structure, chosen from hydrogen, an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms, an alkoxy group having from 1 to 6 carbon atoms, an alkoxyalkyl group in which the alkoxy
 20 and alkyl groups are as defined above, an aryl group defined as an aromatic cyclic structure comprising one or two rings optionally including one or two heteroatoms in the ring, such as for example a phenyl or an α - or β -naphthyl, an arylalkyl group in which the alkyl group is as defined above and the aryl group is as defined above and optionally comprises one
 25 or more substituents, an arylalkylaryl group in which the arylalkyl and aryl fractions are as defined above, a halogen, a trifluoromethyl, a cyano, a hydroxyl, a nitro, an amino, a carboxyl, an alkoxycarbonyl, a carboxamide, a sulfonyl, a sulfone, a sulfonamide, a sulfamoyl, an alkylsulfonylamino, an acylamino, a trifluoromethoxy,

30

n is an integer ranging from 1 to 3,

with the restriction that if A represents a butyl radical, $(X)_n-D$ does not represent a 4-chlorophenyl group.

35

10. Use according to Claim 9, for the preparation of a medicinal combination intended for treating non-insulin-dependent diabetes.

11. Use according to either of Claims 9 and 10, characterized in that the
5 metformin salt is a hydrochloride, a fumarate, an embonate or a chlorophenoxyacetate.

12. Use according to one of Claims 9 to 11, characterized in that the compound of formula (I) is chosen from:

- 10 - 5-[3-(4-fluorophenoxy)propyl]thiazolidine-2,4-dione
- 5-(2-phenoxyethyl)thiazolidine-2,4-dione
- 5-[2-(4-fluorophenoxy)ethyl]thiazolidine-2,4-dione
- 5-[[1-hydroxy-2-(4-fluorophenoxy)]ethyl]thiazolidine-2,4-dione
- 5-[[2-hydroxy-3-(4-fluorophenoxy)]propyl]thiazolidine-2,4-dione
15 - 5-[1-methyl-2-phenoxyethyl]thiazolidine-2,4-dione
- 5-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]thiazolidine-2,4-dione
- 5-[2-(2-fluorophenoxy)ethyl]thiazolidine-2,4-dione
- 5-[2-(2-naphthyloxy)ethyl]thiazolidine-2,4-dione
and their pharmacologically acceptable salts.

20

13. Use according to any one of Claims 9 to 12, characterized in that the medicinal combination is provided in the form of a unit dose containing metformin or one of its pharmaceutically acceptable salts, and a compound of formula (I).

25

14. Use according to Claim 13, characterized in that the unit dose comprises from 50 to 1 000 mg of metformin and from 12.5 to 50 mg of a compound of formula (I).

30

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 100C041-vegs	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP 01/08512	International filing date (day/month/year) 24/07/2001	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 04/08/2000
Applicant MERCK PATENT GmbH		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 2 sheets.



It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.



the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:



contained in the international application in written form.



filed together with the international application in computer readable form.



furnished subsequently to this Authority in written form.



furnished subsequently to this Authority in computer readable form.



the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.



the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established by this Authority to read as follows:

PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING METFORMIN AND A 5-PHENOXYALKYL-2,4-THIAZOLIDINEDIONE-TYPE DERIVATIVE

5. With regard to the abstract,

the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

as suggested by the applicant.



because the applicant failed to suggest a figure.



because this figure better characterizes the invention.



None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/08512

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/425 A61P7/00 //(A61K31/425,31:155)

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 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 03477 A (SMITHKLINE BEECHAM) 28 January 1999 (1999-01-28) claims 1,3,13	1,2,5
A	WO 98 57634 A (SMITHKLINE BEECHAM) 23 December 1998 (1998-12-23) cited in the application claims 1-3 page 2, line 25-30	1,2,5
A	M.RIDDLE: "Combining sulfonylureas and other agents" AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE, vol. 108, no. suppl. 6A, 2000, pages 15S-22S, XP001002376 page 15S page 16S	1,2,5

☐ 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

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 December 2001

Date of mailing of the international search report

12/12/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5518 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Peeters, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/08512

23

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 9903477	A	28-01-1999	AU	8448898 A		10-02-1999
			BG	104135 A		31-10-2000
			BR	9810445 A		05-09-2000
			CN	1264303 T		23-08-2000
			EP	1001783 A1		24-05-2000
			WO	9903477 A1		28-01-1999
			HU	0003629 A2		30-07-2001
			JP	2001510159 T		31-07-2001
			NO	20000228 A		17-01-2000
			PL	338126 A1		25-09-2000
			SK	592000 A3		12-09-2000
			TR	200000134 T2		21-09-2000
WO 9857634	A	23-12-1998	AU	8539398 A		04-01-1999
			BG	104060 A		31-10-2000
			BR	9810172 A		08-08-2000
			CN	1260716 T		19-07-2000
			WO	9857634 A1		23-12-1998
			EP	0996444 A1		03-05-2000
			NO	996266 A		17-12-1999
			PL	337362 A1		14-08-2000
			SK	179299 A3		07-11-2000
			TR	9903057 T2		21-04-2000
			HU	0002668 A2		28-12-2000

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 100C041-vogs	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP 01/ 08512	International filing date (day/month/year) 24/07/2001	Priority date (day/month/year) 04/08/2000
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K31/425		
Applicant MERCK PATENT GmbH et al.		

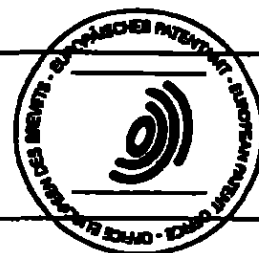
- This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
- This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.
☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of _____ sheets.

- This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 13/02/2002	Date of completion of this report 29/04/2002
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer MEYLAERTS H Tel. (+49-89) 2399 2828



Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (July 1998)

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No PCT/ EP 01/ 08512

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in the claims meets the criteria mentioned in Article 33 (1) PCT, i.e. it appears to be novel, to involve an inventive step and to be industrially applicable.

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

PCT/EP 01/08512

International Application No.

(24 07 2001) 24 JUL 2001

International Filing Date

EUROPEAN PATENT OFFICE
PCT INTERNATIONAL APPLICATION
Name of receiving Office and "PCT International Application"Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) 100C041-vegs

Box No. I TITLE OF INVENTION	
Pharmaceutical Composition	
Box No. II APPLICANT	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)	
Merck Patent GmbH Frankfurter Strasse 250 D-64293 Darmstadt DE	☐ This person is also inventor. Telephone No. 06151/72 26 83 Facsimile No. 06151/72 71 91 Teleprinter No. /.
State (that is, country) of nationality: DE	State (that is, country) of residence: DE
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☒ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)	
MOINET, Gérard 15, rue Lamartine 91400 Orsay FR	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)
State (that is, country) of nationality: FR	State (that is, country) of residence: FR
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.	
Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE	
The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: ☐ agent ☒ common representative	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)	
Merck Patent GmbH Frankfurter Strasse 250 D-64293 Darmstadt DE	Telephone No. 06151/72 26 83 Facsimile No. 06151/72 71 91 Teleprinter No. /.
☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.	

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) BOTTON, Gérard 9bis, rue du Haras 78530 Buc FR	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)
State (that is, country) of nationality: FR	State (that is, country) of residence: FR
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) MESANGEAU, Didier 5 rue Augusto Renoir 77380 Combs La Ville FR	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)
State (that is, country) of nationality: FR	State (that is, country) of residence: FR
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

Box No. V	DESIGNATION OF STATES
The following designations are hereby made under Rule 4.9(a) (mark the applicable check-boxes; at least one must be marked):	
Regional Patent	
☒ AP	ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT
☒ EA	Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
☒ EP	European Patent: AT Austria, BE Belgium, CH and LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, DE Germany, DK Denmark, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
☒ OA	OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)
National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):	
☒ AE	United Arab Emirates
☒ AG	Antigua and Barbuda
☒ AL	Albania
☒ AM	Armenia
☒ AT	Austria
☒ AU	Australia
☒ AZ	Azerbaijan
☒ BA	Bosnia and Herzegovina
☒ BB	Barbados
☒ BG	Bulgaria
☒ BR	Brazil
☒ BY	Belarus
☒ BZ	Belize
☒ CA	Canada
☒ CH and LI	Switzerland and Liechtenstein
☒ CN	China
☒ CR	Costa Rica
☒ CU	Cuba
☒ CZ	Czech Republic
☒ DE	Germany
☒ DK	Denmark
☒ DM	Dominica
☒ DZ	Algeria
☒ EE	Estonia
☒ ES	Spain
☒ FI	Finland
☒ GB	United Kingdom
☒ GD	Grenada
☒ GE	Georgia
☒ GH	Ghana
☒ GM	Gambia
☒ HR	Croatia
☒ HU	Hungary
☒ ID	Indonesia
☒ IL	Israel
☒ IN	India
☒ IS	Iceland
☒ JP	Japan
☒ KE	Kenya
☒ KG	Kyrgyzstan
☒ KP	Democratic People's Republic of Korea
☒ KR	Republic of Korea
☒ KZ	Kazakhstan
☒ LC	Saint Lucia
☒ LK	Sri Lanka
☒ LR	Liberia
☒ LS	Lesotho
☒ LT	Lithuania
☒ LU	Luxembourg
☒ LV	Latvia
☒ MA	Morocco
☒ MD	Republic of Moldova
☒ MG	Madagascar
☒ MK	The former Yugoslav Republic of Macedonia
☒ MN	Mongolia
☒ MW	Malawi
☒ MX	Mexico
☒ MZ	Mozambique
☒ NO	Norway
☒ NZ	New Zealand
☒ PL	Poland
☒ PT	Portugal
☒ RO	Romania
☒ RU	Russian Federation
☒ SD	Sudan
☒ SE	Sweden
☒ SG	Singapore
☒ SI	Slovenia
☒ SK	Slovakia
☒ SL	Sierra Leone
☒ TJ	Tajikistan
☒ TM	Turkmenistan
☒ TR	Turkey
☒ TT	Trinidad and Tobago
☒ TZ	United Republic of Tanzania
☒ UA	Ukraine
☒ UG	Uganda
☒ US	United States of America
☒ UZ	Uzbekistan
☒ VN	Viet Nam
☒ YU	Yugoslavia
☒ ZA	South Africa
☒ ZW	Zimbabwe
☐	Columbia: Ecuador
☐	Check-box reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet
☐	Columbia: Ecuador
Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)	

Sheet No. 4.....

Supplemental Box *If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request.*

1. If, in any of the Boxes, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No. ..." (indicate the number of the Box) and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:

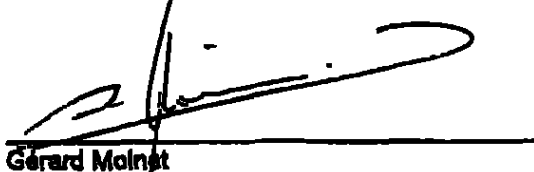
- (i) If more than two persons are involved as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available; in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below;
- (ii) If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;
- (iii) If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;
- (iv) If, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;
- (v) If, in Box No. V, the name of any State (or OAPI) is accompanied by the indication "patent of addition," or "certificate of addition," or if, in Box No. V, the name of the United States of America is accompanied by an indication "continuation" or "continuation-in-part": in such case, write "Continuation of Box No. V" and the name of each State involved (or OAPI), and after the name of each such State (or OAPI), the number of the parent title or parent application and the date of grant of the parent title or filing of the parent application;
- (vi) If, in Box No. VI, there are more than three earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI;
- (vii) If, in Box No. VI, the earlier application is an ARIPO application: in such case, write "Continuation of Box No. VI", specify the number of the item corresponding to that earlier application and indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed.

2. If, with regard to the precautionary designation statement contained in Box No. V, the applicant wishes to exclude any State(s) from the scope of that statement: in such case, write "Designation(s) excluded from precautionary designation statement" and indicate the name or two-letter code of each State so excluded.

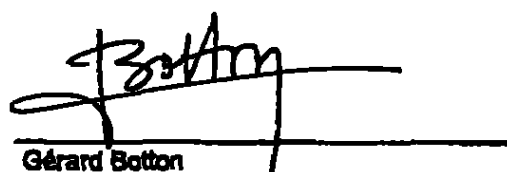
3. If the applicant claims, in respect of any designated Office, the benefits of provisions of the national law concerning non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty: in such case, write "Statement concerning non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty" and furnish that statement below.

Continuation of

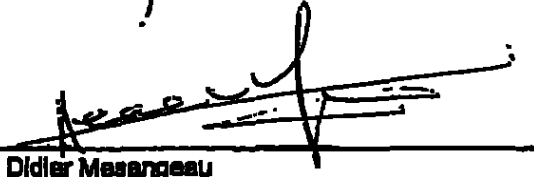
Box No. IX: Signature of Applicant or Agent



Gérard Molnat



Gérard Botton



Didier Mesangeau

Sheet No. 5

Box No. VI PRIORITY CLAIM		☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.		
Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country	regional application: regional Office	international application: receiving Office
item (1) 4. August 2000 (04.08.2000)	0010362	FR		
item (2)				
item (3)				
☒ The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of the present international application is the receiving Office) identified above as item(s): * Where the earlier application is an ARIPO application, it is mandatory to indicate in the Supplemental Box at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(iv)). See Supplemental Box				
Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY				
Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):		Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority): Date (day/month/year) Number Country (or regional Office)		
ISA / EP ~~A~~				
Box No. VIII CHECK LIST: LANGUAGE OF FILING				
This international application contains the following number of sheets: request : 5 description (excluding sequence listing part) : 12 claims : 3 abstract : 1 drawings : sequence listing part of description : Total number of sheets : 21		This international application is accompanied by the item(s) marked below: 1. ☒ fee calculation sheet 2. ☐ separate signed power of attorney 3. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: 4. ☐ statement explaining lack of signature 5. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): 6. ☐ translation of international application into (language): 7. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material 8. ☐ nucleotide and/or amino acid sequence listing in computer readable form 9. ☒ other (specify): Form 1031		
Figure of the drawings which should accompany the abstract:		Language of filing of the international application: English		
Box No. IX SIGNATURE OF APPLICANT OR AGENT				
Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).				
Merck Patent GmbH i.V. i.V.  Dr. Benz  Dr. Elermann				

For receiving Office use only		2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:
1. Date of actual receipt of the purported international application:	(24. 07. 01) 24 JUL 2001	
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:		
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):		
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid.	

For International Bureau use only
Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

COMPOSICION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE METFORMINA
Y UN DERIVADO TIPO 5-FENOXIALQUIL-2,4-TIAZOLIDINDIONA

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende, como ingredientes activos, metformina, opcionalmente bajo la forma de una de sus sales aceptables para el uso farmacéutico, y un derivado tipo 5-fenoxialquil-2,4-tiazolidindiona descrito en WO 97/47612.

Su sujeto también es el uso de metformina, opcionalmente bajo la forma de una de sus sales aceptables para el uso farmacéutico, y un derivado tipo 5-fenoxialquil-2,4-tiazolidindiona, para la preparación de una preparación medicinal cuyo objeto es reducir la hiperglucemia, más particularmente la hiperglucemia en la diabetes no insulín dependiente.

La metformina se conoce principalmente por su actividad antihiperglucémica y se usa ampliamente para el tratamiento de la diabetes no insulín dependiente. En el caso de la diabetes no insulín dependiente, la metformina se administra también al paciente en combinación con insulina, conociéndose que la metformina mejora la sensibilidad a la insulina.

Se han descrito numerosos derivados de 2,4-tiazolidindiona como agentes antihiperglucémicos y como agentes antidiabéticos (Takeda, patente EP 193 256 y Sankyo,

patente EP 207 581). Estos compuestos son activadores del receptor γ activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR γ).

Ya se ha descrito la combinación de algunos derivados de 2,4-tiazolidindiona y biguanida, más particularmente metformina, para tratar la diabetes (Takeda, solicitud de patente EP 749 751 y Smithkline Beecham, solicitud de patente WO 98/57634).

La diabetes es una enfermedad crónica que muestra varias manifestaciones patológicas. Está acompañada por afecciones en el metabolismo de los lípidos y los azúcares, y por trastornos circulatorios. En muchos casos, la diabetes tiende a progresar en varias complicaciones patológicas. Así, es necesario hallar el tratamiento adaptado para cada individuo que sufre de diabetes.

La combinación específica de metformina, opcionalmente bajo la forma de una de sus sales aceptables para el uso farmacéutico, con 5-fenoxialquil-2,4-tiazolidindiona, que no presenta actividad en la transactivación de PPAR γ , no ha sido descrita y ofrece ventajas particulares, en particular, la ausencia de ganancia de peso y/o hemodilución.

Así, el objeto de la presente invención es proveer una composición que haga posible mejorar significativamente el uso de glucosa.

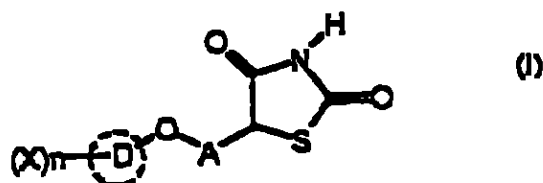
Su objeto es proveer también una composición adecuada para el tratamiento de la diabetes que no tenga efecto sobre la secreción de insulina, pero que muestre actividad sobre el síndrome metabólico de resistencia a insulina.

Su objeto es finalmente proveer una composición que sea particularmente adecuada para los diabéticos sin hiperinsulinismo.

Estos y otros objetos son logrados por la presente invención, que se relaciona con una composición farmacéutica que comprende, como ingredientes activos, metformina, opcionalmente bajo la forma de una de sus sales aceptables para el uso farmacéutico, y un compuesto de fórmula (I), en combinación con uno o más excipientes aceptables para el uso farmacéutico.

Esta combinación es particularmente apropiada para tratar la diabetes, más particularmente la diabetes no insulino dependiente. Es particularmente adecuada para reducir la hiperglucemia en la diabetes no insulino dependiente.

El compuesto de fórmula (I) se define de la siguiente manera:



donde

- A representa un grupo de hidrocarburo lineal o ramificado, saturado o no saturado, que comprende de 2 a 16 átomos de carbono,
- D representa una estructura aromática mono, bi o tricíclica que contiene homo o heterocarbonos, y que puede incluir uno o más heteroátomos,
- X representa un sustituyente de la estructura aromática seleccionado entre hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxialquilo en el cual los grupos alcoxi y alquilo son como se les definió previamente, un grupo arilo definido como una estructura aromática cíclica que comprende uno o dos anillos que incluyen opcionalmente uno o dos heteroátomos por anillo, tales como, por ejemplo, un grupo fenilo, un grupo (α) o (β) naftilo, un grupo arilalquilo en el cual el grupo alquilo es como se le definió previamente y comprende opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo arilalquilarilo en el cual las fracciones de arilalquilarilo y arilo son como se les definió previamente, un halógeno, un trifluorometilo, un ciano, un hidroxilo, un nitro, un amino, un carboxilo, un alcóxicarbonilo, una carboxamida, un sulfonilo, una sulfona, una sulfonamida, un sulfamilo, un alcoxi-sulfonilamino, un acilamino, un trifluorometoxilo,

n es un entero que va de 1 a 3,
con la condición de que, si A representa un radical butilo,
~~no~~ no representa un grupo 4-clorofenilo.

En el texto precedente, entre los radicales aromáticos D, puede mencionarse como estructura que contiene homocarbonilos el radical fenilo, α -naftilo, β -naftilo, antraceno o fluorenilo. Entre los radicales aromáticos heterocíclicos, puede mencionarse el piridilo, o el anillo de quinolinilo o carbazolilo.

D representa preferiblemente un radical fenilo o naftilo.

Entre los grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, pueden mencionarse en particular grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ter-butilo, pentilo o hexilo. Entre los grupos alcoxilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, pueden mencionarse radicales metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo o isobutoxilo. Entre los grupos halógeno, pueden mencionarse en particular flúor, cloro, bromo o yodo.

La cadena A es un hidrocarburo lineal o ramificado que tiene de 2 a 16 átomos de carbono, que está saturado o que tiene una o más insaturaciones etilénicas, opcionalmente sustituido con al menos un radical hidroxilo o un radical fenilo. Como ejemplos de radicales de alquilo lineal, puede mencionarse en particular un radical sustituido con al menos un hidroxilo o con un radical fenilo. Como ejemplos de un

radical de alquilo lineal, puede mencionarse en particular un radical divalente de etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, octilo, nonilo, decilo, dodecilo o hexadecilo. Entre las cadenas de alquilo ramificado, pueden mencionarse los radicales divalentes 2-etilhexilo, 2-metilbutilo, 2-metilpentilo, 1-metilhexilo o 3-metilheptilo. Entre las cadenas de monohidroxialquilo, se prefieren los radicales que tienen 2 ó 3 átomos de carbono, tales como 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo o 3-hidroxipropilo. Entre las cadenas de polihidroxialquilo, se prefieren los radicales que tienen de 3 a 6 átomos de carbono y de 2 a 5 radicales hidroxilo, tales como 2,3-dihidroxipropilo, 2,3,4-trihidroxibutilo o 2,3,4,5-tetrahidroxipentilo, o el residuo pentaeritritol. Entre las cadenas de hidrocarburos que tienen de 2 a 16 átomos de carbono y que tienen una o más insaturaciones etilénicas, puede mencionarse en particular el radical divalente alilo.

Se prefiere el radical divalente etilo o propilo.

La presente invención se relaciona también con las formas tautoméricas de los compuestos de fórmula general (I), con los enantiómeros, los diastereoisómeros y los epímeros de estos compuestos, y con sus solvatos.

Es posible observar que los grupos funcionales de cetona que existen en el anillo de tiazolidina pueden enolizarse y dar lugar a monoenoles.

Los derivados de tiazolidindiona pueden, en este

caso, salificarse y existir bajo la forma de sales básicas.

Los ejemplos de sales básicas de compuestos de fórmula general (I) incluyen sales aceptables para el uso farmacológico, tales como sales de sodio, sales de potasio, sales de magnesio, sales de calcio, sales de amina y otras sales del mismo tipo (aluminio, hierro, bismuto y similares). Las sales de amina que no son aceptables para el uso farmacológico pueden servir como un medio de identificación, purificación o resolución.

Entre los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con esta invención, pueden mencionarse más particularmente como compuestos que son actualmente preferidos:

- 5-[3-(4-fluorofenoxi)propil]tiazolidin-2,4-diona
- 5-{2-fenoxietil)tiazolidin-2,4-diona
- 5-[2-(4-fluorofenoxi)etil]tiazolidin-2,4-diona
- 5-{[1-hidroxi-2-{4-fluorofenoxi]etil)tiazolidin-2,4-diona
- 5-{[2-hidroxi-3-(4-fluorofenoxi)]propil)tiazolidin-2,4-diona
- 5-[1-metil-2-fenoxietil]tiazolidin-2,4-diona
- 5-[2-(4-cianofenoxi)etil]tiazolidin-2,4-diona (CRE 16336)
- 5-[2-(2-fluorofenoxi)etil]tiazolidin-2,4-diona
- 5-[2-(2-naftiloxi)etil]tiazolidin-2,4-diona

y sus sales aceptables para el uso farmacológico.

Se han descrito estos compuestos en la solicitud de patente WO 97/47612.

Es preferible el uso de 5-[2-(4-cianofenoxi)-etil]tiazolidin-2,4-diona (CRE 16336).

De acuerdo con la invención, la metformina o 1,1-dimetilbiguanida puede administrarse bajo la forma de una de sus sales aceptables para el uso farmacéutico, tales como clorhidrato, acetato, benzoato, citrato, fumarato, embonato, clorofenoxiacetato, glicolato, palmoato, aspartato, metan-sulfonato, maleato, para-clorofenoxiisobutirato, formato, lactato, succinato, sulfato, tartrato, ciclohexancarboxilato, hexanoato, octanoato, decanoato, hexadecanoato, octadecanoato, bencensulfonato, trimetoxibenzoato, paratoluensulfonato, adamantancarboxilato, glicoxilato, glutamato, pirrolidon-carboxilato, naftalensulfonato, glucosa-1-fosfato, nitrato, sulfito, ditionato, fosfato, dobesilato, tioctato, hipurato, 3-benzamidopropanoato, glucuronato, L-pirrolidon-5-carboxilato, colato, α -glucosa-1-fosfato, alginato, 4-amino-benzoato y la sal con ácido condriotinsulfúrico.

Entre estas sales, se prefieren más particularmente el clorhidrato, el fumarato, el ebonato y el clorofenoxi-acetato.

Las sales aceptables para el uso farmacéutico de metformina se obtienen de una manera conocida per se por la acción de la metformina con el ácido correspondiente.

Las composiciones de la invención contienen cantidades efectivas para el uso terapéutico de los distintos

ingredientes activos. Entonces, las relaciones entre las respectivas cantidades de metformina y el compuesto de fórmula (I) varían como consecuencia.

Preferiblemente, la relación de peso entre la metformina o su sal aceptable para el uso farmacéutico, y el compuesto de fórmula (I) varía entre 1/1, preferiblemente 40/1, mejor aún 2/1, y 20/1.

Las composiciones de la invención se administran preferiblemente por vía parenteral, o mejor aún por vía oral, sin que puedan excluirse otras rutas de administración, tales como, por ejemplo, administración rectal.

Cuando se prevé una administración oral, las composiciones de la invención existen bajo la forma de cápsulas de gelatina, tabletas efervescentes, tabletas cubiertas o no cubiertas, soluciones orales o ampollas, microgránulos o formas de liberación prolongada.

Cuando se prevé una administración parenteral, las composiciones de la invención existen bajo la forma de soluciones y suspensiones para inyección empaquetadas en ampollas o recipientes para una infusión venosa lenta.

Las formas de administración oral se preparan mezclando la sustancia activa con varios tipos de excipientes o vehículos, tales como rellenos, agentes desintegradores, agentes de unión, colorantes, correctores de sabor y similares, seguidos por la formación de la mezcla.

El colorante puede ser cualquiera de aquellos autorizados para uso médico.

Los ejemplos de correctores de sabor incluyen polvo de cacao, menta, borneol y canela en polvo.

Como ejemplos de agentes de unión, pueden mencionarse polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, ácido algínico, carbómero, carboximetilcelulosa, dextrina, etilcelulosa, almidón, alginato de sodio, polimetacrilato, maltodextrina, glucosa líquida, silicato de magnesio y aluminio, hidroxietilcelulosa, etilcelulosa, metilcelulosa y goma de guar.

Como agente desintegrador, es posible usar ácido algínico, carboximetilcelulosa de sodio, dióxido de silicio coloidal, croscarmellose sodio, crospovidona, goma de guar, silicato de magnesio y aluminio, metilcelulosa, celulosa microcristalina, polacrilina de potasio, celulosa en polvo, almidón pregelificado, alginato de sodio y glicolato de almidón y sodio.

Los rellenos son, por ejemplo, celulosa, lactosa, hidrógeno fosfato de calcio y celulosa microcristalina.

Las tabletas pueden obtenerse de una forma convencional por medio de la compresión de los gránulos en presencia de uno o más lubricantes. Los lubricantes apropiados son estearato de calcio, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite hidrogenado

de castor, aceite mineral con bajo contenido de grasa, estearato de magnesio, polietilenglicol, benzoato de sodio, laurilsulfato de sodio, ácido esteárico, talco y estearato de cinc. Estas tabletas pueden cubrirse luego con polímeros en solución o suspensión, tales como hidroxipropilmetilcelulosa o etilcelulosa.

Los gránulos usados para hacer esto se preparan, por ejemplo, usando el método de granulación húmeda a partir de una mezcla de ingredientes activos con uno o más excipientes, tales como un agente de unión, un agente desintegrador y un relleno.

Para obtener cápsulas duras, la mezcla de ingredientes activos con un relleno apropiado (por ejemplo, lactosa) se incorpora en cápsulas vacías de gelatina opcionalmente en presencia de un agente lubricante tal como estearato de magnesio, ácido esteárico, talco o estearato de cinc. Las cápsulas suaves o las cápsulas de gelatina se preparan solubilizando los ingredientes activos en un solvente apropiado (por ejemplo, polietilenglicol), seguidos por su incorporación en cápsulas blandas.

Las formas de administración parenteral se obtienen de una manera convencional mezclando los ingredientes activos con buffers, agentes estabilizadores, conservantes, agentes solubilizadores, agentes isotonizantes y agentes de suspensión. De acuerdo con técnicas conocidas, estas mezclas

se esterilizan y empaquetan luego bajo la forma de inyecciones intravenosas.

Como regulador de pH, aquellos entrenados en la técnica pueden usar buffers basados en sales orgánicas de fosfato.

Los ejemplos de agentes de suspensión incluyen metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, acacia y carboximetilcelulosa de sodio.

Los ejemplos de agentes solubilizantes incluyen aceite de ricino solubilizado con polioxietileno, polisorbato 80, nicotinamida o macrogol.

Además, los estabilizadores útiles de acuerdo con la invención son sulfito de sodio y metasulfito de sodio, mientras que pueden mencionarse el p-hidroxibenzoato de sodio, el ácido sórbico, el cresol y el clorocresol como preservadores.

Para la preparación de una solución o suspensión oral, se disuelven o suspenden los ingredientes activos en un vehículo apropiado con un agente dispersante, un humectante, un agente suspensor (por ejemplo, polivinilpirrolidona), un preservador (tal como metilparaben o propilparaben), un corrector de sabor o un colorante.

Para la preparación de supositorios, se mezclan los ingredientes activos de una manera conocida per se con un constituyente básico apropiado tal como polietilenglicol o

glicéridos semisintéticos.

Para la preparación de microcápsulas, se combinan los ingredientes activos con diluyentes apropiados, estabilizadores apropiados, con agentes que promueven la liberación prolongada de las sustancias activas o con cualquier otro tipo de aditivo, para la formación de un núcleo central, que se cubrirá luego con un polímero apropiado (por ejemplo, una resina soluble en agua o una resina insoluble en agua).

Se usarán procedimientos conocidos por aquellos entrenados en la técnica con este fin.

Las microcápsulas obtenidas de este modo se formulan opcionalmente en unidades de dosificación apropiadas.

El sujeto de la presente invención es también el uso de metformina opcionalmente bajo la forma de una de sus sales aceptables para el uso farmacéutico en combinación con un compuesto de fórmula (I), como se lo definió previamente, para la preparación de una combinación medicinal para el tratamiento de la diabetes, más particularmente la diabetes no insulín dependiente.

De acuerdo con otro de sus aspectos, esta invención se relaciona con el uso de metformina opcionalmente bajo la forma de una de sus sales aceptables para el uso farmacéutico, en combinación con el compuesto de fórmula (I), para la preparación de una combinación medicinal que se usará

para reducir la hiperglucemia en diabetes no insulino dependiente.

El sujeto de la presente invención es también un método para tratar la diabetes, más particularmente la diabetes no insulino dependiente, en un mamífero, que comprende administrar al mamífero la composición de acuerdo con la presente invención.

La metformina puede proveerse bajo la forma de cualquiera de las sales definidas previamente; sin embargo, se prefiere el uso de metformina como tal o en forma de clorhidrato, fumarato, embonato o clorofenoxiacetato.

Cuando la metformina o su sal, y el compuesto de fórmula (I) se incorporan en la misma unidad de dosificación, la unidad de dosificación comprende preferiblemente de 50 a 1000 mg de metformina.

Ventajosamente, la unidad de dosificación comprende, en este caso, de 12.5 a 50 mg de un compuesto de fórmula (I).

La dosificación depende naturalmente del modo de administración, la indicación terapéutica, la edad del paciente y su condición.

En general, la dosificación diaria varía entre 100 y 2000 mg de metformina, y entre 25 y 100 mg de compuesto de fórmula (I).

Se presentan a continuación ejemplos concretos pero no limitantes de la invención.

Ejemplo 1:

Se prepara una tableta con la siguiente composición:

Metformina	850 mg	77.3%
5-[2-(4-cianofeno- xi)etil]tiazolidin-2,4-diona	50 mg	4.5%
Lactosa	99 mg	9%
Hidroxipropil celulosa	35 mg	3.2%
Croscarmellose sodio	55 mg	5%
Estearato de magnesio	11 mg	1%

Ejemplo 2:

Se prepara una tableta con la siguiente composición:

Metformina	500 mg	80%
5-[2-(4-cianofeno- xi)etil]tiazolidin-2,4-diona	25 mg	4%
Lactosa	37.5m	6%
Hidroxipropil-celulosa	25 mg	4%
Croscarmellose sodio	31.25 mg	5%
Estearato de magnesio	6.25 mg	1%

COMBINACIÓN DE CRE 16336 Y METFORMINA

PRUEBA DE UN EFECTO BENEFICIOSO DE ESTA COMBINACIÓN EN LA
TERAPIA DE LA HIPERGLUCEMIA

ESTUDIO FARMACOLÓGICO

Se estudió el efecto antidiabético de la
combinación de metformina y CRE16336 en ratas NOSTZ, un
modelo experimental de diabetes no insulino dependiente.

Se produce este modelo por medio de la inyección intravenosa de Streptozotocin (STZ) 100 mg/kg el día del nacimiento.

Las características de este modelo son:

- una hiperglucemia
- una ausencia de hipoinsulinemia basal
- una intolerancia a la glucosa
- una ausencia de resistencia a la insulina

PROTOCOLO EXPERIMENTAL

Se usaron 38 ratas nOSTZ macho después de una selección basada en el valor de hiperglucemia después de un ayuno de 2 horas, con el fin de homogeneizar los grupos.

Se las dividió luego en 4 grupos:

- un grupo control nOSTZ
- un grupo tratado con metformina a razón de 25 mg/kg
- un grupo tratado con CRE16336 a razón de 12.5 mg/kg
- un grupo tratado con metformina a razón de 25 mg/kg y CRE16336 a razón de 12.5 mg/kg

Se incorporan 5 ratas macho Wistar en este estudio con el fin de evaluar el grado de hiperglucemia en los animales diabéticos.

Se administraron los productos por vía oral a la mañana entre 8 am y 9 am, por 4 días. Se determinó la glucemia, la insulinemia y la lacticemia después de 4 días de tratamiento a través de la colección de muestras de sangre de

la cola de las ratas, anestesiadas antes de manipularlas, 2 horas después de la administración de los productos.

> RESULTADOS

	PARA	4 DÍAS		
	Glucosa mg/dl	Glucosa mg/dl	Lactato mg/dl	Insulina U/ml
Control nOSTZ	221±5	169±6	11.5±1	37.0±7.3
Metformina, 25 mg/kg	219±4	160±5	15.4±1.4	34.1±3.7
CRE16336, 12.5 mg/kg	219±4	156±6	13.2±0.7	45.2±5.5
Metformina, 25 mg/kg + CRE 16336, 12.5 mg/kg	22±14	138±6	14.7±0.5	44.4±4.3
Control Wistar	137±1	134±5	14.3±0.5	21.3±3.6

> COMENTARIOS

Después de 4 días de tratamiento (placebo), el valor de glucemia en las ratas control nOSTZ se reduce debido a un efecto de "cuidado". Sin embargo, la hiperglucemia está aún presente en estos animales, a razón de 169±6 versus 134±5 mg/dl en las ratas Wistar.

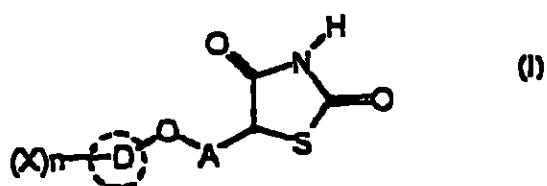
El tratamiento con metformina o CRE16336 en dosis muy bajas no modifica la hiperglucemia en las ratas nOSTZ.

A diferencia de los tratamientos de monoterapia, la combinación de metformina y CRE16336, administrada en dosis inefectivas, induce una reducción significativa en la hiperglucemia, que regresa de 31 mg/dl (138±63 mg/dl versus 169±6 mg/dl en el grupo control).

La combinación de metformina y CRE16336 conlleva la normalización de la glucemia en dosis para las cuales, dados por separado, estos 2 productos no tendrían efecto sobre la hiperglucemia.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende, como ingredientes activos, (i) metformina, opcionalmente bajo la forma de una de sus sales aceptables para el uso farmacéutico, y (ii) un compuesto de fórmula (I) en combinación con uno o más excipientes aceptables para el uso farmacéutico, definiéndose el compuesto de fórmula (I) de la siguiente manera:



donde

- A representa un grupo de hidrocarburo lineal o ramificado, saturado o no saturado, que comprende de 2 a 16 átomos de carbono,
- D representa una estructura aromática mono, bi o tricíclica que contiene homo o heterocarbonos, y que puede incluir uno o más heteroátomos,
- X representa un sustituyente de la estructura aromática seleccionado entre hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxialquilo en el cual los grupos alcoxilo y alquilo son como se los definió previamente, un grupo arilo definido como una estructura aromática cíclica que comprende uno o dos

anillos que incluyen opcionalmente uno o dos heteroátomos por anillo, tales como, por ejemplo, un grupo fenilo, un grupo (α) o (β) naftilo, un grupo arilalquilo en el cual el grupo alquilo es como se le definió previamente y comprende opcionalmente uno o más sustituyentes, un grupo arilalquilarilo en el cual las fracciones de arilalquilarilo y arilo con como se los definió previamente, un halógeno, un trifluorometilo, un ciano, un hidroxilo, un nitro, un amino, un carboxilo, un alcoxicarbonilo, una carboxamida, un sulfonilo, una sulfona, una sulfonamida, un sulfamilo, un alcoxi-sulfonilamino, un acilamino, un trifluorometoxilo,

n es un entero que va de 1 a 3,

con la condición de que, si A representa un radical butilo,

no representa un grupo 4-clorofenilo.

2. Una composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque es para tratar la diabetes.

3. Una composición de conformidad con las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizada porque es para tratar la diabetes no insulín dependiente.

4. Una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque la relación de peso entre la metformina, o de su sal aceptable para el uso farmacéutico, y el compuesto de fórmula

(I) varía de 1/1 a 40/1.

5. Una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque la sal de metformina es un clorhidrato, un fumarato, un embonato o un clorofenoxiacetato.

6. Una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre:

- 5-[3-(4-fluorofenoxi)propil]tiazolidin-2,4-diona
- 5-{2-fenoxietil}tiazolidin-2,4-diona
- 5-[2-(4-fluorofenoxi)etil]tiazolidin-2,4-diona
- 5-{[2-hidroxi-2-{4-fluorofenoxi}etil]tiazolidin-2,4-diona
- 5-{[2-hidroxi-3-(4-fluorofenoxi)]propil}tiazolidin-2,4-diona
- 5-[1-metil-2-fenoxietil]tiazolidin-2,4-diona
- 5-[2-(4-cianofenoxi)etil]tiazolidin-2,4-diona
- 5-[2-(2-fluorofenoxi)etil]tiazolidin-2,4-diona
- 5-[2-(2-naftiloxi)etil]tiazolidin-2,4-diona

y sus sales aceptables para el uso farmacológico.

7. La composición de conformidad con la reivindicación 6, caracterizada porque el compuesto de fórmula I es 5-[2-(4-cianofenoxi)etil]tiazolidin-2,4-diona.

8. Una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque es apropiada para una administración oral.

9. El uso de la metformina, opcionalmente bajo la

forma de una de sus sales aceptables para el uso farmacéutico, en combinación con un compuesto de fórmula (I), de conformidad con la reivindicación 1 para la preparación de una combinación medicinal para tratar la diabetes.

10. El uso de conformidad con la reivindicación 9 para la preparación de una combinación medicinal para tratar la diabetes no insulín dependiente.

11. Un uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 9 ó 10, caracterizado porque la sal de metformina es un clorhidrato, un fumarato, un embonato o un clorofenoxiacetato.

12. Un uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, caracterizado porque el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre:

- 5-[3-(4-fluorofenoxi)propil]tiazolidin-2,4-diona
- 5-(2-fenoxietil)tiazolidin-2,4-diona
- 5-[2-(4-fluorofenoxi)etil]tiazolidin-2,4-diona
- 5-{[1-hidroxi-2-(4-fluorofenoxi)etil]tiazolidin-2,4-diona
- 5-{[2-hidroxi-3-(4-fluorofenoxi)etil]tiazolidin-2,4-diona
- 5-[1-metil-2-fenoxietil]tiazolidin-2,4-diona
- 5-[2-(4-cianofenoxi)etil]tiazolidin-2,4-diona
- 5-[2-(2-fluorofenoxi)etil]tiazolidin-2,4-diona
- 5-[2-(2-naftiloxi)etil]tiazolidin-2,4-diona

y sus sales aceptables para el uso farmacológico.

13. Un uso de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones 9 a 12, caracterizado porque la combinación medicinal se provee bajo la forma de una unidad de dosificación que contiene metformina o una de sus sales aceptables para el uso farmacéutico, y un compuesto de fórmula (I).

14. El uso de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque la unidad de dosificación comprende de 50 a 1000 mg de metformina y de 12.5 a 50 mg de un compuesto de fórmula (I).

RESUMEN DE LA INVENCION

Una composición farmacéutica que comprende, como ingredientes activos, metformina, opcionalmente bajo la forma de una de sus sales aceptables para el uso farmacéutico, y un derivado tipo 5-fenoxialquil-2,4-tiazolidindiona.

NIT : 860176089-2



551

Industria y Comercio

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 129
FECHA : ENERO 2 DE 2003

Radicación : 83087756 88888888 Folios: 55
Fecha (AMD): 2003-02-03 17:02:33
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3136954	02/01/2003	34,706,000.00

CONCEPTO

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	7 TRAMITES DE SOL. DE DISENOS INDUS	400,000.00
	TOTAL :	\$ 400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL 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

B6 09266-841-001-9

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION 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 se 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	()	()

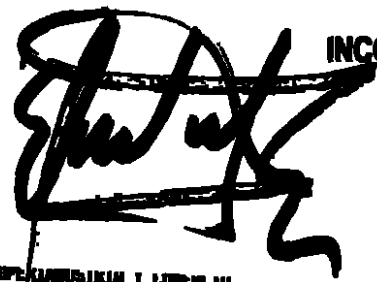
COMPLETA	()	INCOMPLETA	()	()
----------	-----	------------	-----	-----

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que 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.



Fecha Radicacion : 83087756 00000000 Folios 95
Fecha (AFO): 2003-02-02 17:02:33
Tramite 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES