

7
AF

4p

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

03-112112

54 TITULO UNA COMBINACION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE UNO CUALQUIERA DE ACIDO

(S)-2-ETOXI-3-(4-(2-(4-METANOSULFONIL) OXIFENIL) ETOXI)FENIL) PROPANICO O ACIDO

3-(4-(2-(4-TERT-BUTOXI CARBONIL-AMINOFENIL)ETOXI)FENIL)-(S)-2-ETOXI PROPANICO

E INSULINA

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/325, 31/19

71 SOLICITANTE

ASTRAZENECA AB

DOMICILIO

SODERTALJE, SUECIA

74 APODERADO

RAMIRO CASTRO DUQUE

22 SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

AF

PETITORIO

AS: 92.892

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

03-112112 00

MANIPULACION 1 CUB-M.111
Manipulacion: 03112112 00000000 Folio: 75
Fecha (IMP): 2002-12-23 16:54:10
Tramite : 011 MCI-MCI-MCI 3/1 FOLIO: 411 MCI-MCI-MCI
Dependencia: 2000 DIVISION DE NEGOCIOS (COMERCIO)

FORMULARIO ÚNICO 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: ASTRAZENECA AB
Dirección: S-151 85 Sodertälje, Suecia
Nacionalidad o Domicilio: Suecia
Lugar de Constitución: Suecia
Teléfono: Fax
E-mail
IDENTIFICACION
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual
Número

3 REPRESENTANTE O APODERADO
Nombre: RAMIRO CASTRO DUQUE
Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9
Teléfono: 380-2200 Fax: 380-2700
E-mail
IDENTIFICACION
C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual
Número 170.322 TP 1003

4 INVENTOR (ES) (72)
Nombre: Peter Öhman
Dirección: AstraZeneca AB, R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, SE
Nacionalidad o Domicilio: Suecia

5 PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/SE02/01037 Fecha 30-05-2002
Publicación Internacional No. WO 02/096453 A1 Fecha 05-12-2002

6 Título (54): UNA COMBINACIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UNO CUALQUIERA DE ÁCIDO (S)-2-ETOXI-3-(4-(2-(4-METANOSULFONIL OXIFENIL) ETOXI)FENIL) PROPANOICO O ÁCIDO 3-(4-(2-(4-TERT-BUTOXI CARBONIL-AMINOFENIL)ETOXI)FENIL)-(S)-2-ETOXI PROPANOICO E INSULINA

7 Clasificación Internacional (51) A61K 31/025, 31/19, 38/28

8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	SE	01-06-2001	0101981-9

9 Comprobante de pago No. 03-84436 Fecha 23-12-2003

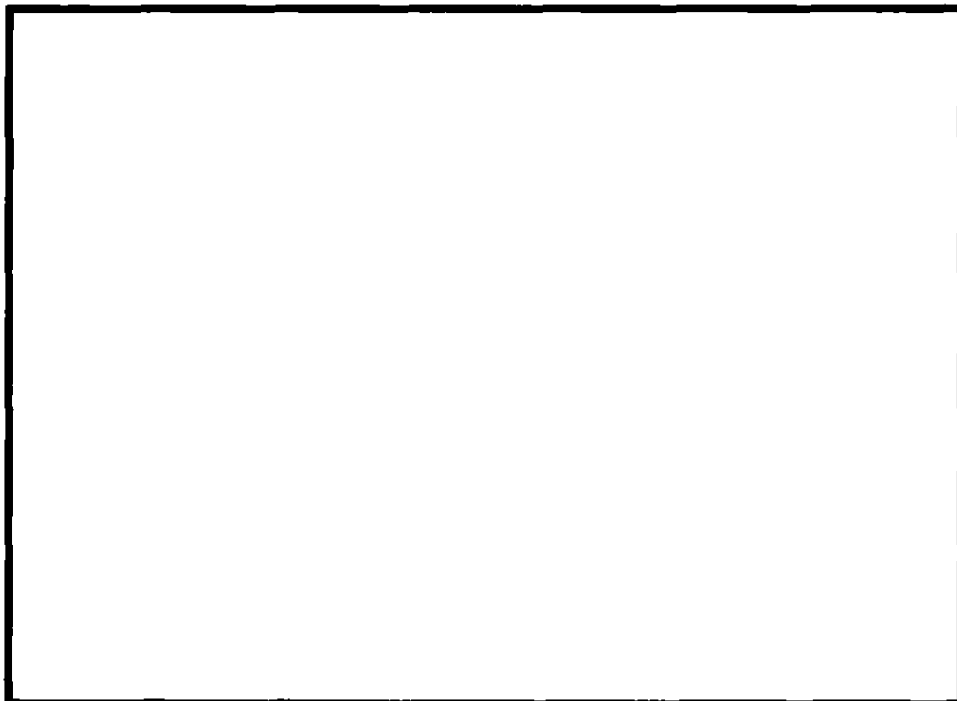
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$400.000
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Fotocopia Autenticada Anexa
- ☐ 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 Tarjeta de Propietarios

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente:

NOMBRE: RAMIRO CASTRO DUQUE

FIRMA:

C.C. 170.322 de Bogotá T.P. 1003 del C.S.J.

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

36 3
RECEIPTA : 0017117 0000000
Fecha (MM): 2004-12-24 16:25:10
Tramite : 011 MCI-PRIMI A/P 1-000 MCI 411 MCI-MINI:
Depositar: MCI DIVISION DE MANTENIMIENTOS

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 84,436
FECHA : NOVIEMBRE 19 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	14792261	19/11/2003	14,140,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	\$ 400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
5 December 2002 (05.12.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/096453 A1

- (51) International Patent Classification⁷: A61K 38/28, 31/325, 31/19, A61P 3/10, 5/50
- (21) International Application Number: PCT/SE02/01037
- (22) International Filing Date: 30 May 2002 (30.05.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 0101981-9 1 June 2001 (01.06.2001) SE
- (71) Applicant (for all designated States except US): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).
- (72) Inventor; and
- (75) Inventor/Applicant (for US only): ÖHMAN, Peter [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE).
- (74) Agents: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY et al.; AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).
- (81) Designated States (national): AR, 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, GR, GU, HK, HN, 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, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, 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, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Declarations under Rule 4.17:
- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations: 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, GH, 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, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, 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, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
- of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only
- Published:
- with international search report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: A PHARMACEUTICAL COMBINATION COMPRISING EITHER (S)-2-ETHOXY-3-[4-(2-{4-METHANESULFONYLOXYPHENYL}ETHOXY)PHENYL]PROPANOIC ACID OR 3-[4-(2-{4-TERT-BUTOXYCARBONYLAMINO-PHENYL}ETHOXY)PHENYL]-(S)-2-ETHOXYPROPANOIC ACID AND INSULIN

(57) Abstract: A pharmaceutical combination comprising either (S)-2-ethoxy-3-[4-(2-{4-methanesulfonyloxyphenyl}ethoxy)phenyl]propanoic acid or 3-[4-(2-{4-tert-butoxycarbonylamino-phenyl}ethoxy)phenyl]-(S)-2-ethoxypropanoic acid, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof and any solvates of either thereof and insulin.

WO 02/096453 A1

A PHARMACEUTICAL COMBINATION COMPRISING EITHER (S)-2-ETHOXY-3-[4-(2-(4-METHANESULFONYLOXYPHENYL)ETHOXY)PHENYL]PROPANOIC ACID or 3-[4-(2-(4-TERT-BUTOXYCARBONYLAMINO)PHENYL)ETHOXY]PHENYL)-(S)-2-ETHOXY PROPANOIC ACID AND INSULIN

The present invention relates to the use of a combination of certain propanoic acid derivatives which act as peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) agonists and insulin, which is useful in the treatment of states of insulin resistance, including type 2 diabetes mellitus and associated conditions. Novel pharmaceutical combination compositions are also defined, together with methods of their production.

Traditionally, therapeutic intervention in type 2 diabetes has had a 'glucocentric focus' dominated by the use of insulin secretagogues e.g. the sulfonylureas and the measurement of glycated haemoglobin (HbA1c) or fasting blood sugar level (FPG) as indices of diabetic control. In the USA, patients with type 2 diabetes are usually treated with diet and, when needed, a sulfonylurea compound. However, it is estimated that approximately 30% of patients initially treated with sulfonylurea agents have a poor response and in the remaining 70%, the subsequent failure rate is approximately 4-5% per annum. Other estimates put failure rates higher with few patients responding after 10 years therapy. A treatment-related increase in body weight is also experienced with these agents. Prior to the FDA approval of metformin in 1995, the only therapeutic option for type 2 diabetic patients, in whom sulfonylurea therapy had failed, was insulin.

Despite the introduction of newer agents both the incidence and prevalence of type 2 diabetes continues to increase on a global basis. Approximately 16 million people in the USA have diabetes mellitus, 90-95% of whom have type 2 disease. This represents an enormous healthcare burden; estimated in 1998 to be some \$98 billion per annum in direct and indirect healthcare costs. Recently, both the ADA and WHO have revised guidelines for the diagnosis of diabetes and classified diabetes more according to aetiology. The threshold for diagnosis (FPG > 126mg/dl) has been lowered and the term 'type 2' is now used to describe mature onset diabetics. After the ADA implemented these new criteria in 1997, the prevalence of the type 2 disease sector increased by nearly 6 million people in the seven major pharmaceutical markets (France, Germany, Italy, Japan, Spain, UK and USA).

Apart from often mild acute symptoms, type 2 diabetics are also at a considerable risk of developing long term complications of the disease. These include a 4-5 fold higher risk, (compared with non-diabetics), of developing macrovascular disease including CHD and PVD and microvascular complications including retinopathy, nephropathy and neuropathy.

5 In many individuals, overt type 2 diabetes is preceded by a period of reduced insulin sensitivity (insulin resistance), accompanied by a cluster of other cardiovascular risk factors, collectively termed as insulin resistance syndrome (IRS).

10 It has been estimated that approximately 80% of type 2 diabetics are obese and other co-morbidities of the IRS include: dyslipidemia, hyperinsulinemia, raised arterial blood pressure, uricemia and a reduced fibrinolysis. Given the increased global prevalence and incidence of type 2 diabetes and the very high costs of treating the long term complications of the disease there is tremendous interest in the development of agents that delay or prevent the onset of type 2 diabetes and in those that reduce the risk of cardiovascular
15 complications associated with IRS. These activities have lead to the introduction of the thiazolidinedione (TZD) class of insulin sensitisers that improved the dyslipidemia and thus restored the insulin sensitivity leading to improved glycemic control and lower HbA_{1c} levels.

20 Although the complex interplay between lipids and carbohydrates as metabolic fuels has been recognised for many decades it is only recently, that researchers and clinicians have begun to focus on the importance of dyslipidemia seen in type 2 diabetes. Much has been made of the relative sensitivities of muscle, liver and adipose tissues to insulin and a case for the primacy of insulin resistance in adipose tissue leading to the IRS has been debated.

25 A typical dyslipidemic atherogenic lipoprotein phenotype (referred to as type B) is seen in IRS including frequently in type 2 diabetics, characterised by a modestly raised LDL-C, a more significant increase in VLDL-TG and reduced HDL. Apparently, changes in the physicochemical properties of VLDL-TG particles result in slower plasma clearance rates and in the generation of small dense LDL particles. The latter permeate the vascular
30 endothelium more readily and are more prone to oxidation and glycation and are considered to play a critical role in atherogenesis in large vessels. Although more difficult to measure, improved free fatty acid (FFA) flux is increasingly considered to play an

important role in the IRS affecting metabolic events in muscle, liver, adipose tissue and pancreas.

The first generation TZDs e.g. troglitazone, pioglitazone, rosiglitazone were in clinical development before the putative mechanism of action was discovered and published in 1995 (PPAR γ activation). It is clear from experience with these first generation agents that it is difficult to predict from animal pharmacology the safety and efficacy profile these agents will have in the clinic. Thus, knowledge of the putative mechanism of action of this class coupled with concerns regarding safety, offers the opportunity to identify non-TZD activators of PPAR for the treatment of type 2 diabetes and is the subject of this invention. Furthermore, we recognise that agents with a dual action at both α and γ PPAR may have additional benefits in reducing diabetic co-morbidities, particularly raised triglycerides. Such agents may be useful in the treatment of type 2 diabetes, the IRS, dyslipidemia and in reducing risk of cardiovascular disease.

15

Two compounds which have both PPAR α and PPAR γ agonistic activity are, (S)-2-ethoxy-3-[4-(2-(4-methanesulfonyloxyphenyl)-ethoxy)phenyl] propanoic acid and 3-[4-[2-(4-*tert*-butoxycarbonylamino)phenyl]ethoxy]phenyl)-(S)-2-ethoxy propanoic acid, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof and any solvates of either thereof. We believe these compounds may synergistic properties when used in combination therapy with insulin.

Specific synergistic effects will be in a more efficient reduction in fasting glucose levels and HbA_{1c} levels in the plasma and an overall positive effect on underlying dyslipidemia. By the use of the term synergistic we mean that more than an additive effect is produced by the drug combination in either efficacy or reduction in side effects. It will be appreciated that as a consequence of synergy lower dosages of one or both active agents may be used when used in combination.

Therefore we present as a feature of the invention a pharmaceutical combination comprising either (S)-2-ethoxy-3-[4-(2-(4-methanesulfonyloxyphenyl)ethoxy)phenyl] propanoic acid or 3-[4-[2-(4-*tert*-butoxycarbonylamino)phenyl]ethoxy]phenyl)-(S)-2-

ethoxy propanoic acid, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof and any solvates of either thereof and insulin.

Any biologically active form or derivative of insulin may be used in the present invention.

5 For example bovine, porcine, or biosynthetic or semisynthetic human insulin, or a biologically active derivative of human insulin ("modified insulin"), for example having certain amino acid substitutions as taught by Brange et al in "Diabetes Care" 13:923, 1990, may be used. Modified insulins are developed in order to improve various properties, for example to improve stability or give an improved pharmacokinetic profile (i.e. improved profile
10 of absorption through the epithelial membranes). The insulin may be given by injection or by inhalation for example by using the formulations described in WO95/00127, WO95/00128, WO96/19197, WO 96/19207 and WO 96/19198 which are incorporated herein by reference.

It will be apparent that the combination of the invention may be used alongside other
15 additional existing therapies for the treatment of type 2 diabetes and its associated complications, these include oral antihyperglycemics (these are divided into three classes of drug - biguanides, prandial glucose regulators and alpha-glucosidase inhibitors). An example of a biguanide is metformin. Examples of an alpha-glucosidase inhibitors are acarbose, voglibose or miglitol. An example of a prandial glucose regulator is repaglinide
20 or nateglinide. In addition the combination of the invention may be used in conjunction with another PPAR modulating agent. PPAR modulating agents include but are not limited to thiazolidine-2,4-diones for example troglitazone, ciglitazone, rosiglitazone and pioglitazone. In addition the combination of the invention may be used in combination with a sulfonylurea for example one or more of the following: glimepiride, glibenclamide
25 (glyburide), gliclazide, glipizide, gliquidone, chlorpropamide, tolbutamide, acetohexamide, glycopyramide, carbutamide, glibonuride, glisoxepid, glybuthiazole, glibuzole, glyhexamide, glymidine, glypinamide, phenbutamide, tolclamide and tolazamide. Preferably the sulfonylurea is glimepiride or glibenclamide (glyburide). More preferably the sulfonylurea is glimepiride. Therefore the present invention includes
30 administration of a combination of the present invention in conjunction with one, two or more existing therapies described in this paragraph. The doses of the other existing therapies for the treatment of type 2 diabetes and its associated complications will be those

known in the art and approved for use by regulatory bodies for example the FDA and may be found in the Orange Book published by the FDA. Alternatively smaller doses may be used as a result of the benefits derived from the combination.

5 Accordingly, further independent aspects of the present invention include the following:

(1) a pharmaceutical combination comprising (S)-2-ethoxy-3-[4-(2-[4-methanesulfonyloxyphenyl]ethoxy)phenyl] propanoic acid or a pharmaceutically-acceptable salt thereof or solvates of either and insulin;

10

(2) a pharmaceutical combination comprising or 3-[4-[2-(4-*tert*-butoxycarbonylamino)phenyl]ethoxy]phenyl)-(S)-2-ethoxy propanoic acid or a pharmaceutically-acceptable salt thereof or solvates of either and insulin.

15 The 'pharmaceutical combination' may be achieved by dosing each component drug of the combination to the patient separately in individual dosage forms administered together or sequentially. Alternatively the 'pharmaceutical combination' may be together in the same unit dosage form.

20 Therefore, as a further aspect of the invention we represent a pharmaceutical composition comprising a pharmaceutical combination as described hereinabove together with a pharmaceutically acceptable carrier and/or diluent.

25 As used hereafter the term propionic acid means either (S)-2-ethoxy-3-[4-(2-[4-methanesulfonyloxyphenyl]ethoxy)phenyl] propanoic acid or 3-[4-[2-(4-*tert*-butoxycarbonylamino)phenyl]ethoxy]phenyl)-(S)-2-ethoxy propanoic acid or a pharmaceutically-acceptable salt thereof or solvates of either.

30 The compositions of the propionic acid may be in a form suitable for oral use (for example as tablets, lozenges, hard or soft capsules, aqueous or oily suspensions, emulsions, dispersible powders or granules, syrups or elixirs), for topical use (for example as creams, ointments, gels, or aqueous or oily solutions or suspensions), for administration by

inhalation (for example as a finely divided powder or a liquid aerosol), for administration by insufflation (for example as a finely divided powder) or for parenteral administration (for example as a sterile aqueous or oily solution for intravenous, subcutaneous, intramuscular or intramuscular dosing or as a suppository for rectal dosing).

5

The compositions of the propionic acid may be obtained by conventional procedures using conventional pharmaceutical excipients, well known in the art. Thus, compositions intended for oral use may contain, for example, one or more colouring, sweetening, flavouring and/or preservative agents.

10

Suitable pharmaceutically acceptable excipients for a tablet formulation include, for example, inert diluents such as lactose, sodium carbonate, calcium phosphate or calcium carbonate, granulating and disintegrating agents such as corn starch or algenic acid; binding agents such as starch; lubricating agents such as magnesium stearate, stearic acid or talc; preservative agents such as ethyl or propyl p-hydroxybenzoate, and anti-oxidants, such as ascorbic acid. Tablet formulations may be uncoated or coated either to modify their disintegration and the subsequent absorption of the active ingredient within the gastrointestinal track, or to improve their stability and/or appearance, in either case, using conventional coating agents and procedures well known in the art.

20

Compositions for oral use may be in the form of hard gelatin capsules in which the active ingredient is mixed with an inert solid diluent, for example, calcium carbonate, calcium phosphate or kaolin, or as soft gelatin capsules in which the active ingredient is mixed with water or an oil such as peanut oil, liquid paraffin, or olive oil.

25

Aqueous suspensions generally contain the active ingredient in finely powdered form together with one or more suspending agents, such as sodium carboxymethylcellulose, methylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, sodium alginate, polyvinyl-pyrrolidone, gum tragacanth and gum acacia; dispersing or wetting agents such as lecithin or condensation products of an alkylene oxide with fatty acids (for example polyoxyethylene stearate), or condensation products of ethylene oxide with long chain aliphatic alcohols, for example heptadecaethyleneoxycetanol, or condensation products of ethylene oxide with

30

partial esters derived from fatty acids and a hexitol such as polyoxyethylene sorbitol monooleate, or condensation products of ethylene oxide with long chain aliphatic alcohols, for example heptadecaethyleneoxycetanol, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and a hexitol such as polyoxyethylene sorbitol monooleate, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and hexitol anhydrides, for example polyethylene sorbitan monooleate. The aqueous suspensions may also contain one or more preservatives (such as ethyl or propyl p-hydroxybenzoate, anti-oxidants (such as ascorbic acid), colouring agents, flavouring agents, and/or sweetening agents (such as sucrose, saccharine or aspartame).

Oily suspensions may be formulated by suspending the active ingredient in a vegetable oil (such as arachis oil, olive oil, sesame oil or coconut oil) or in a mineral oil (such as liquid paraffin). The oily suspensions may also contain a thickening agent such as beeswax, hard paraffin or cetyl alcohol. Sweetening agents such as those set out above, and flavouring agents may be added to provide a palatable oral preparation. These compositions may be preserved by the addition of an anti-oxidant such as ascorbic acid.

Dispersible powders and granules suitable for preparation of an aqueous suspension by the addition of water generally contain the active ingredient together with a dispersing or wetting agent, suspending agent and one or more preservatives. Suitable dispersing or wetting agents and suspending agents are exemplified by those already mentioned above. Additional excipients such as sweetening, flavouring and colouring agents, may also be present.

The pharmaceutical compositions may also be in the form of a sterile injectable aqueous or oily suspension, which may be formulated according to known procedures using one or more of the appropriate dispersing or wetting agents and suspending agents, which have been mentioned above. A sterile injectable preparation may also be a sterile injectable solution or suspension in a non-toxic parenterally-acceptable diluent or solvent, for example a solution in 1,3-butanediol.

Suppository formulations may be prepared by mixing the active ingredient with a suitable non-irritating excipient which is solid at ordinary temperatures but liquid at the rectal temperature and will therefore melt in the rectum to release the drug. Suitable excipients include, for example, cocoa butter and polyethylene glycols.

5

Topical formulations, such as creams, ointments, gels and aqueous or oily solutions or suspensions, may generally be obtained by formulating an active ingredient with a conventional, topically acceptable, vehicle or diluent using conventional procedure well known in the art.

10

Compositions for administration by insufflation may be in the form of a finely divided powder containing particles of average diameter of, for example, 30 μ or much less, the powder itself comprising either active ingredient alone or diluted with one or more physiologically acceptable carriers such as lactose. The powder for insufflation is then conveniently retained in a capsule containing, for example, 1 to 50mg of active ingredient for use with a turbo-inhaler device, such as is used for insufflation of the known agent sodium cromoglycate.

15

Compositions for administration by inhalation may be in the form of a conventional pressurised aerosol arranged to dispense the active ingredient either as an aerosol containing finely divided solid or liquid droplets. Conventional aerosol propellants such as volatile fluorinated hydrocarbons or hydrocarbons may be used and the aerosol device is conveniently arranged to dispense a metered quantity of active ingredient.

20

For further information on Formulation the reader is referred to Chapter 25.2 in Volume 5 of Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

25

The amount of active ingredient that is combined with one or more excipients to produce a single dosage form will necessarily vary depending upon the host treated and the particular route of administration. For example, a formulation intended for oral administration to humans will generally contain, for example, from 0.5 mg to 2 g of active agent

30

19 13

compounded with an appropriate and convenient amount of excipients which may vary from about 5 to about 98 percent by weight of the total composition. Dosage unit forms will generally contain about 1 mg to about 500 mg of an active ingredient. For further information on Routes of Administration and Dosage Regimes the reader is referred to
5 Chapter 25.3 in Volume 5 of Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

The size of the dose for therapeutic or prophylactic purposes of the pharmaceutical combinations will naturally vary according to the nature and severity of the conditions, the
10 age and sex of the animal or patient and the route of administration, according to well known principles of medicine.

For guidance it is suggested that a dose of 0.5 to 25 mg per day, preferably 1 to 10 mg per day, for example 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg or 5 mg, is used for (S)-2-ethoxy-3-[4-(2-[4-methanesulfonyloxyphenyl]ethoxy)phenyl] propanoic acid or 3-[4-[2-(4-*tert*-
15 butoxycarbonylamino)phenyl]ethoxy]phenyl)-(S)-2-ethoxy propanoic acid, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof and any solvates of either thereof. Insulin is administered in U, and the dose can vary between 10-500, preferably 10-200 U/d and more preferably at least 20 U/d.

20

In particular, the pharmaceutical combinations and compositions containing them will be used in the treatment of diabetes. Thus in yet a further aspect, the invention provides a method of treating or preventing diabetes which comprises administering to a patient in need thereof an effective amount of a pharmaceutical combination as defined above. The
25 invention provides a method of treating insulin resistance syndrome which comprises administering to a patient in need thereof an effective amount of a pharmaceutical combination as defined above.

A further aspect of the present invention relates to a kit of parts comprising:

30 (i) a vessel containing either (S)-2-ethoxy-3-[4-(2-[4-methanesulfonyloxyphenyl]ethoxy)phenyl] propanoic acid or 3-[4-[2-(4-*tert*-

butoxycarbonylaminophenyl)ethoxy]phenyl)-(S)-2-ethoxy propanoic acid, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof and

(ii) a vessel containing insulin

and instructions for the sequential, separate or simultaneous administration of one of the propanoic acids and insulin to a patient for which such administration is necessary or advantageous.

Another aspect of the invention relates to a kit of parts comprising:

(i) a pharmaceutical formulation containing either (S)-2-ethoxy-3-[4-(2-(4-

methanesulfonyloxy-phenyl)ethoxy]phenyl] propanoic acid or 3-[4-[2-(4-tert-butoxycarbonylaminophenyl)-ethoxy]phenyl)-(S)-2-ethoxy propanoic acid, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof in admixture with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier; and

(ii) a pharmaceutical formulation containing insulin, in admixture with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier;

wherein the propanoic acids and the insulin are each provided in a form that is suitable for administration in conjunction with the other.

By "administration in conjunction with", we include that respective formulations

comprising either propanoic acid and the sulfonylurea are administered, simultaneously, separately or sequentially, over the course of treatment of the relevant condition, which condition may be acute or chronic. Particularly, the term includes that the two formulations are administered (optionally repeatedly) sufficiently closely in time, for there to be a beneficial effect for the patient, that is greater, over the course of the treatment of the relevant condition, than if either of the two formulations are administered (optionally repeatedly) alone, in the absence of the other formulation, over the same course of treatment. Preferably the two formulations are administered simultaneously or sequentially, for example in the range of 15 minutes to 12 hours apart, preferably in the range 1 to 8 hours apart.

There is further provided:

(1) a pharmaceutical formulation including either (S)-2-ethoxy-3-[4-(2-{4-methanesulfonyloxyphenyl}ethoxy)phenyl] propanoic acid or 3-[4-[2-(4-*tert*-butoxycarbonylaminophenyl)-ethoxy]phenyl]-(S)-2-ethoxy propanoic acid, or a pharmaceutically-
5 acceptable salt thereof and insulin, in admixture with a pharmaceutically-acceptable adjuvant, diluent or carrier (which formulation is hereinafter referred to as a "combined preparation"); and

(2) a kit of parts comprising components:

- 10 (a) a pharmaceutical formulation including either (S)-2-ethoxy-3-[4-(2-{4-methanesulfonyloxyphenyl}ethoxy)phenyl] propanoic acid or 3-[4-[2-(4-*tert*-butoxycarbonylaminophenyl)-ethoxy]phenyl]-(S)-2-ethoxy propanoic acid, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof in admixture with a pharmaceutically-acceptable adjuvant, diluent or carrier; and
- 15 (b) a pharmaceutical formulation including insulin in admixture with a pharmaceutically-acceptable adjuvant, diluent or carrier,
which components (a) and (b) are each provided in a form that is suitable for administration in conjunction with the other.

20 According to a further aspect of the invention, there is provided a method of making a kit of parts as defined above, which method comprises bringing a component (a), as defined above, into association with a component (b), as defined above, thus rendering the two components suitable for administration in conjunction with each other.

25 By bringing the two components "into association with" each other, we include that components (a) and (b) of the kit of parts may be:

(i) provided as separate formulations (i.e. independently of one another), which are subsequently brought together for use in conjunction with each other in combination therapy; or

(ii) packaged and presented together as separate components of a "combination pack" for use in conjunction with each other in combination therapy.

Thus, there is further provided a kit of parts comprising:

- 5 (I) one of components (a) and (b) as defined herein; together with
(II) instructions to use that component in conjunction with the other of the two components.

The kits of parts described herein may comprise more than one formulation including
10 either (S)-2-ethoxy-3-[4-(2-(4-methanesulfonyloxyphenyl)ethoxy)phenyl] propanoic acid
or 3-[4-[2-(4-*tert*-butoxycarbonylaminophenyl)-ethoxy]phenyl]-(S)-2-ethoxy propanoic
acid, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, and/or more than one formulation
including an appropriate quantity/dose of insulin (1) in order to provide for repeat dosing.
If more than one formulation (comprising either active compound) is present, such
15 formulations may be the same, or may be different in terms of the dose of either (S)-2-
ethoxy-3-[4-(2-(4-methanesulfonyloxyphenyl)ethoxy)phenyl] propanoic acid or 3-[4-[2-
(4-*tert*-butoxycarbonylaminophenyl)-ethoxy]phenyl]-(S)-2-ethoxy propanoic acid, or a
pharmaceutically-acceptable salt thereof or insulin, chemical composition and/or physical
form.

20

Specifically claimed herein are specific fixed dose combinations where any dose stated for
a test compound is combined with any dose stated of insulin, including the doses stated as
limits for the ranges described earlier.

25 The invention will now be particularly described by way of example. A test compound as
used hereafter means either (S)-2-ethoxy-3-[4-(2-(4-methanesulfonyloxyphenyl)ethoxy)-
phenyl] propanoic acid or 3-[4-[2-(4-*tert*-butoxycarbonylaminophenyl)-ethoxy]phenyl]-
(S)-2-ethoxy propanoic acid.

30 The advantages of the present invention are demonstrable by administering a) control b) a
test compound c) insulin and d) a combination of a test compound and insulin; to

genetically obese and diabetic animals, for example Male Wistar rats, fa/fa Zucker rats or ob/ob mice, and measuring plasma glucose levels or another physiological indicator of the insulin resistance syndrome for example glycemic parameters (fasting plasma glucose (FPG), insulin, proinsulin, C-peptide; lipid parameters (triglycerides, total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, total/HDL-cholesterol ratio. LDL/HDL-cholesterol ratio, Apo A1, Apo B, Apo B/Apo A1 ratio, free fatty acids); thrombosis/vascular markers (PAI-1, fibrinogen, urinary albumin/creatinine ratio). A statistical analysis of the results obtained for each compound separately compared to those obtained from the combination may show a synergistic effect.

Alternatively a 26-Week Randomized , Double-Blind, Multicenter, Placebo-Controlled Study is carried out to Evaluate the Efficacy of a test compound when added to the therapy of patients with Type 2 Diabetes Mellitus poorly controlled on insulin alone.

Three doses of test compound are compared to placebo in patients with type 2 diabetes mellitus who remain poorly controlled (i.e., Fasting Plasma Glucose Levels (FPG) 126-240 mg/dL) on insulin monotherapy plus diet/exercise during the placebo run-in period. The study will consist of a screening period (≥ 2 weeks), an insulin titration period (≤ 4 weeks), a placebo plus insulin run-in period (4 weeks, single-blind, insulin plus placebo plus diet and exercise), a treatment period (26 weeks, double blind), and a follow-up period (3 weeks). All oral antidiabetic medications are required to be discontinued at the initial screening visit. During the insulin titration period, patients will be titrated to optimal effect, taking into account fasting plasma glucose and safety/tolerability. However, in order to be eligible to continue in the study, patients must be on at least 30U insulin/day. After being on insulin monotherapy for a minimum of 14 days, patients will enter the placebo run-in period; patients with FPG ≥ 126 mg/dL and ≤ 240 mg/dL during the placebo run-in are eligible to enter the treatment period. Patients will be stratified according to gender and BMI. Randomization will be performed separately for each of these strata. Patients will be counseled on dietary modification, with reinforcement throughout the treatment period.

Any patient with FPG > 270 mg/dL at consecutive visits will be required to be withdrawn from the study. At the end of the treatment period, eligible patients may enter a long-term open-label extension study.

1A 18

Inclusion criteria

Patients may be included in the study if they satisfy the following criteria:

- 9 Have been diagnosed with type 2 diabetes mellitus (fasting plasma glucose ≥ 126 mg/dL) and are currently being treated with insulin for at least 3 months. Patients are eligible if they have also been treated with a single or multiple oral agents; however, patients are required to discontinue all oral antidiabetic medications at the screening visit. Patients are required to have a fasting plasma glucose level of ≥ 126 mg/dL and ≤ 240 mg/dL during
10 the placebo run-in period.

Men or women who are 30 to 80 years of age at the screening visit.

- Female patients must be post-menopausal (i.e., ≥ 6 months without a menstrual period), surgically sterile, or using hormonal contraceptives or intrauterine devices. Female patients taking hormonal contraceptives must also be using an additional barrier method of birth
15 control. Endogenous insulin production as demonstrated by a fasting C-peptide level of ≥ 0.8 ng/mL at the screening and placebo run-in visits.

Fasting triglyceride concentrations at placebo run-in visits must be within 40 percent of each other, using the higher value as the denominator in the calculation (low/high > 0.6).

Sign the informed consent to participate.

20

Exclusion Criteria

Patients are excluded from the study if they satisfy one or more of the following criteria:

- Be a diabetic patient treated with a thiazolidinedione (TZD; glitazone) within 6 months of
25 screening. Patients treated with metformin, a sulfonylurea, a meglitinide, or an alpha glucosidase inhibitor are eligible for enrollment; however, their oral antidiabetic medications must be discontinued at the screening visit.

Have fasting triglycerides > 600 mg/dL or LDL-C > 250 mg/dL at any visit during the screening and placebo run-in period.

- 30 Have uncontrolled hypertension (mean systolic blood pressure ≥ 170 mm Hg or mean diastolic blood pressure ≥ 100 mm Hg). Patients on antihypertensive treatment with a

thiazide diuretic, an alpha-adrenergic blocking agent, or a beta-adrenergic blocking agent should be on a constant dose of that medication for at least one month prior to study enrollment and must remain on a constant dose throughout the study, unless medically indicated.

- 5 Be treated with fibrates or other lipid lowering agents within 1 month of the screening visit. HMG-CoA reductase inhibitors are allowed, provided that therapy was initiated at least 3 months prior to the screening visit and the dose has remained unchanged for ≥ 3 months prior to the screening visit.

Have a body mass index (BMI) $> 40 \text{ kg/m}^2$ at screening.

- 10 Have active arterial disease such as unstable angina, myocardial infarction, transient ischemic attack (TIA), cerebrovascular accident (CVA), coronary artery bypass graft (CABG) surgery, or angioplasty within 3 months of the screening visit.

Have New York Heart Association Class III or IV heart failure.

Have active liver disease or hepatic dysfunction defined by ALT or AST elevations of $\geq$

- 15 1.5 times the upper limit of normal at any time during the screening or placebo run-in period.

Have experienced previous liver enzyme elevations (> 2.5 times the upper limit of normal) or liver dysfunction while taking troglitazone, pioglitazone, or rosiglitazone.

Have renal impairment defined as a serum creatinine level $> 1.8 \text{ mg/dL}$ at any time during

- 20 the screening or placebo run-in period.

Have a hemoglobinopathy or anemia defined as Hgb $< 11 \text{ g/dL}$ for males and $< 10 \text{ g/dL}$ for females at any time during the screening or placebo run-in period.

Have a history of malignancy within the last 5 years, excluding successful treatment of basal or squamous cell skin carcinoma.

- 25 Pregnancy or lactation.

Have serious or unstable medical or psychological conditions that, in the opinion of the investigator, would compromise the patient's safety or successful participation in the trial.

Have any clinically significant abnormality identified on the screening physical examination, laboratory tests, or electrocardiogram, which in the judgment of the

- 30 investigator would preclude safe completion of the study.

Have a history of alcohol or drug abuse within the last 5 years.

Have an unstable weight as indicated by a > 3 kg change over the 3 months prior to screening.

Results

5

The effect of the test compound in combination with insulin on glycemic control, as determined by the mean change from baseline in HbA1c compared to insulin plus placebo.

In addition the mean change from baseline in the insulin + test compound groups with the insulin + placebo groups in the following parameters:

glycemic parameters (fasting plasma glucose (FPG), insulin, proinsulin, C-peptide; lipid parameters (triglycerides, total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, total/HDL-cholesterol ratio, LDL/HDL-cholesterol ratio, Apo A1, Apo B, Apo B/Apo A1 ratio, free fatty acids); thrombosis/vascular markers (PAI-1, fibrinogen, urinary albumin/creatinine ratio).

In addition, the following will be evaluated:

responder analyses for HbA1c (proportion of patients with reductions from baseline of at least 0.7% and 1%); FPG (proportion of patients with reductions from baseline of at least 30 mg/dL), and TG (proportion of patients with reductions from baseline of at least 20% and 40%);

proportion of patients reaching target goals for HbA1c ($\leq 8\%$ and $\leq 7\%$); FPG (≤ 126 mg/dL); and TG (≤ 200 and ≤ 150 mg/dL);

HOMA: percentage change from baseline in insulin sensitivity and β -cell function.

Clinical safety and tolerability, as assessed by changes in physical examinations, vital signs, body weight, clinical laboratory tests adverse experiences, and electrocardiograms.

30

Dose

Three doses of test compound will be used: two top doses and one starting dose, given as a single daily dose for a duration of 26 weeks. If any safety concerns are raised with the highest dose during the 6-month trials, then the second top dose will be available for continued development. In addition, a placebo will be used as a comparator. Insulin will be administered in an open-label fashion.

- Analysis of the results is expected to demonstrate one or more of the following:
- significant improvement in glycemic control compared to baseline and placebo for a combination of the test compound with insulin;
 - 10 improvement in lipid profile compared to baseline and compared to placebo for a combination of the test compound with insulin;
 - most patients are "responders" for glycemic and triglyceride control in combination with insulin;
 - most patients will achieve target goals for glycemic and lipid control in combination with
 - 15 insulin;
 - for the test compound in combination with insulin, effective glycemic and lipid control regardless of baseline BMI, age, gender, race, or severity of disease; no clinically relevant increases in weight.
- 20 It is also expected that statistical analysis of the above results will demonstrate that the combination of the test compound and insulin has a synergistic effect on one or more of the physiological responses measured.

CLAIMS

1. A pharmaceutical combination comprising either (S)-2-ethoxy-3-[4-(2-(4-methanesulfonyloxyphenyl)ethoxy)phenyl] propanoic acid or 3-{4-[2-(4-*tert*-butoxycarbonylamino-
5 phenyl)ethoxy]phenyl}-(S)-2-ethoxy propanoic acid, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof and any solvates of either thereof and insulin.
2. A pharmaceutical combination comprising (S)-2-ethoxy-3-[4-(2-(4-methanesulfonyloxyphenyl)ethoxy)phenyl] propanoic acid or a pharmaceutically-acceptable salt
10 thereof or a solvates of either thereof and insulin.
3. A pharmaceutical combination comprising or 3-{4-[2-(4-*tert*-butoxycarbonylamino-phenyl)ethoxy]phenyl}-(S)-2-ethoxy propanoic acid or a pharmaceutically-acceptable salt thereof or a solvates of either thereof and insulin.
15
4. A method of treating or preventing diabetes which comprises administering to a patient in need thereof an effective amount of a pharmaceutical combination as defined in any one of claims 1, 2 or 3.
- 20 5. A method of treating insulin resistance syndrome which comprises administering to a patient in need thereof an effective amount of a pharmaceutical combination as defined in any one of claims 1, 2 or 3.
6. A kit of parts comprising:
25 (i) a vessel containing either (S)-2-ethoxy-3-[4-(2-(4-methanesulfonyloxyphenyl)-ethoxy)phenyl] propanoic acid or 3-{4-[2-(4-*tert*-butoxycarbonylamino-phenyl)ethoxy]phenyl}-(S)-2-ethoxy propanoic acid, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof and
(ii) a vessel containing insulin
30 and instructions for the sequential, separate or simultaneous administration of one of the propanoic acids and insulin to a patient for which such administration is necessary or advantageous.

7. A kit of parts comprising:

- (i) a pharmaceutical formulation containing either (S)-2-ethoxy-3-[4-(2-(4-methanesulfonyloxy-phenyl)ethoxy)phenyl] propanoic acid or 3-[4-[2-(4-*tert*-butoxycarbonylaminophenyl)-ethoxy]phenyl]-(S)-2-ethoxy propanoic acid, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof in admixture with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier; and
- (ii) a pharmaceutical formulation containing insulin, in admixture with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier;
- wherein the propanoic acids and the insulin are each provided in a form that is suitable for administration in conjunction with the other.

8. A combination product comprising:

- (1) a pharmaceutical formulation including either (S)-2-ethoxy-3-[4-(2-(4-methanesulfonyloxyphenyl)ethoxy)phenyl] propanoic acid or 3-[4-[2-(4-*tert*-butoxycarbonylaminophenyl)-ethoxy]phenyl]-(S)-2-ethoxy propanoic acid, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof and insulin, in admixture with a pharmaceutically-acceptable adjuvant, diluent or carrier; and
- (2) a kit of parts comprising components:
- (a) a pharmaceutical formulation including either (S)-2-ethoxy-3-[4-(2-(4-methanesulfonyloxyphenyl)ethoxy)phenyl] propanoic acid or 3-[4-[2-(4-*tert*-butoxycarbonylaminophenyl)-ethoxy]phenyl]-(S)-2-ethoxy propanoic acid, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof in admixture with a pharmaceutically-acceptable adjuvant, diluent or carrier; and
- (b) a pharmaceutical formulation including insulin in admixture with a pharmaceutically-acceptable adjuvant, diluent or carrier,
- which components (a) and (b) are each provided in a form that is suitable for administration in conjunction with the other.

9. A method of making a combination product as defined above, which method comprises bringing a component (a), as defined above, into association with a component (b), as defined above, thus rendering the two components suitable for administration in conjunction with each other.

5

10. A method according to claim 9 wherein (a) and (b) of the kit of parts may be:
(i) provided as separate formulations independently of one another, which are subsequently brought together for use in conjunction with each other in combination therapy; or
(ii) packaged and presented together as separate components of a "combination pack" for
10 use in conjunction with each other in combination therapy.

11. A kit of parts comprising:

(I) one of components (a) and (b) as defined herein; together with
(II) instructions to use that component in conjunction with the other of the two
15 components.

12. A kit of parts according to any one of claims 6, 7 or 11 which comprises more than one formulation including either (S)-2-ethoxy-3-[4-(2-[4-methanesulfonyloxy-phenyl]ethoxy)phenyl] propanoic acid or 3-[4-[2-(4-*tert*-butoxycarbonylamino)phenyl]-ethoxy]phenyl)-(S)-2-ethoxy propanoic acid, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof,
20 and/or more than one formulation including an appropriate quantity/dose of insulin in order to provide for repeat dosing.

13. A pharmaceutical combination according to any one of claims 1, 2 or 3 or a method
25 according to any one of claims 4, 5, 9 or 10 or a kit of parts according to any one of claims 6, 7, 11 or 12 or a combination product according to claim 8 which further comprises one or more additional existing therapies for the treatment of type 2 diabetes and its associated complications.

30

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha Internacional de Publicación
5 de diciembre de 2002 (05.12.2002)

(10) Número Internacional de Publicación

PTC

WO 02/096453 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K 38/28,
31/325, 31/19, A61P 3/10, 5/50

SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) No. Solicitud Internacional: PCT/SE02/01037

(84) Países destinatarios (regionales): Patente ARIPO
(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Patente Eursiática (AM, AZ, BY, BG,
KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE,
CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG)

(22) Fecha de Presentación Internacional:
30 de mayo de 2002 (30.05.2002)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos relativos a la Prioridad:
0101981-9 1 de junio de 2001 (01.06.2001) SE

Declaración bajo regla 4.17:

— en cuanto al derecho del solicitante a solicitar y a que
se le otorgue una patente (Regla 4.17(ii)) para las
siguientes designaciones 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, GH, 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, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT,
RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, Patente
ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), Patente Eursiática (AM, AZ, BY, KG,
KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, CH,
CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, SE, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

(71) Solicitante (para todos los países destinatarios con
excepción de los Estados Unidos): ASTRAZENECA AB
[SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE)

(72) Inventores, e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos
únicamente): ÖHMAN, Peter [SE/SE]; AstraZeneca R &
D Mölndal (SE).

(74) Agentes: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY; et
al.; AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE)

(81) Países destinatarios (nacional): 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,
GH, 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, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD,

— de designación de los inventores (Regla 4.17 (iv))
para los Estados Unidos únicamente

Publicado:

— con informe de búsqueda internacional

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, remítase
a las "Notas Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que
aparece al comienzo de cada edición regular del Boletín
Oficial PCT.

(54) Título: UNA COMBINACIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UNO CUALQUIERA DE ÁCIDO (S)-2-ETOXI-3-[4-(2-[4-METANOSULFONIL OXIFENIL] ETOXI) FENIL] PROPANOICO O ÁCIDO 3-[4-(2-(4-TERT-BUTOXI CARBONIL-AMINOFENIL) ETOXI) FENIL]-(S)-2-ETOXI PROPANOICO E INSULINA

(57) Extracto: Una combinación farmacéutica que comprende uno cualquiera de ácido (S)-2-etoxi-3-[4-(2-[4-metanosulfoniloxifenil] etoxi) fenil] propanoico o ácido 3-[4-(2-(4-tert-butoxicarbonilaminofenil) etoxi) fenil]-(S)-2-etoxi propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y cualesquiera solvatos de uno cualquiera de los mismos e insulina.

WO 02/096453 A1

UNA COMBINACIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UNO CUALQUIERA DE ÁCIDO (S)-2-ETOXI-3-[4-(2-{4-METANOSULFONIL OXIFENIL} ETOXI) FENIL] PROPANOICO O ÁCIDO 3-{4-[2-(4-TERT-BUTOXI CARBONIL-AMINOFENIL) ETOXI] FENIL}-(s)-2-ETOXI PROPANOICO E INSULINA

La presente invención se refiere al uso de una combinación de ciertos derivados de ácido propanoico que actúan como agonistas de receptor activado proliferador de peroxisomas (PPAR) y un fármaco de sulfonilurea, útiles en el tratamiento de estados de resistencia a la insulina, incluyendo diabetes mellitus tipo 2 y condiciones asociadas. Se definen igualmente composiciones de combinación farmacéutica, juntos con métodos de su producción.

Tradicionalmente, la intervención terapéutica en diabetes tipo 2 ha tenido un 'enfoque centrado en la glucosa' dominado por el uso de secretagogos, por ejemplo las sulfonilureas y la medición de hemoglobina glicosilada (HbA1c) o nivel de azúcar sanguíneo en ayuno (FPG) como índices de control diabético. En los Estados Unidos, los pacientes con diabetes tipo 2 se tratan usualmente con dieta y, cuando se necesita, un compuesto de sulfonilurea. No obstante, se estima que aproximadamente 30% de los pacientes tratados inicialmente con agentes de sulfonilurea poseen una escasa respuesta y en el restante 70%, la tasa subsiguiente de falla es aproximadamente 4-5% anual. Otros estimados aducen tasas de falla más elevadas con pocos pacientes que responden después de una terapia de 10 años. Con estos agentes se ha experimentado igualmente un aumento en el peso corporal relacionado con el tratamiento. Antes de la aprobación de la metformina por parte de la FDA en 1995, la única opción terapéutica para pacientes con diabetes tipo 2, en los cuales había fallado la terapia de sulfonilurea, era insulina.

A pesar de la introducción de agentes más novedosos, tanto la incidencia

como la prevalencia de diabetes tipo 2 continúan aumentando sobre una base global. Aproximadamente 16 millones de personas en los Estados Unidos padecen de diabetes mellitus, 90-95% sufren de enfermedad tipo 2. Esto representa una enorme carga para la atención sanitaria; estimada en 1998 en unos \$98 mil millones al año en costos de servicios médicos directos e indirectos. Recientemente, tanto la ADA (American Diabetes Association) y WHO (World Health Organisation) han revisado las pautas de diagnóstico de diabetes y clasificado la diabetes más de acuerdo con la etiología. El umbral de diagnóstico (FPG > 126mg/dl) se ha reducido y actualmente se utiliza el término 'tipo 2' para describir personas con diabetes de manifestación en adultos. Después de la implementación por la ADA de estos nuevos criterios en 1997, la prevalencia del sector de enfermedad tipo 2 se incrementó en cerca de 6 millones de personas en los siete mercados farmacéuticos principales (Francia, Alemania, Italia, Japón, España, Reino Unido y Estados Unidos).

Aparte de síntomas agudos, a menudo benignos, las personas con diabetes tipo 2 se encuentran también en riesgo considerable de desarrollar complicaciones de la enfermedad a largo plazo. Éstos incluyen un riesgo, 4-5 veces más alto (comparado con personas no diabéticas), de desarrollar enfermedad macrovascular incluyendo CHD (enfermedad coronaria), PVD (enfermedad vascular periférica) y complicaciones microvasculares incluyendo retinopatía, nefropatía y neuropatía. En muchos individuos, la diabetes tipo 2 abierta viene precedida por un período de sensibilidad reducida a la insulina (resistencia a la insulina), acompañada por un grupo de factores de riesgo cardiovascular, denominados colectivamente como síndrome de resistencia a la insulina (IRS).

Se ha estimado que aproximadamente 8.0% de las personas con diabetes tipo 2 son obesas y tienen otras co-morbilidades del IRS incluyendo: dislipidemia, hiperinsulinemia, presión sanguínea arterial elevada, uricemia y fibrinólisis reducida. Dadas la prevalencia e incidencia globales

crecientes de diabetes tipo 2 y los muy altos costos de tratar las complicaciones a largo plazo de la enfermedad, existe un tremendo interés en el desarrollo de agentes que retrasan o previenen la manifestación de diabetes tipo 2 y aquellos que reducen el riesgo de complicaciones cardiovasculares asociadas con IRS. Estas actividades han conducido a la introducción de la clase tiazolidinodiona (TZD) de sensibilizantes a la insulina que mejoraron la dislipidemia y restauraron la sensibilidad a la insulina llevando a un control glicérico mejorado y a menores niveles de HbA1c.

Aunque durante muchas décadas se ha reconocido la compleja interacción entre lípidos y carbohidratos como combustibles metabólicos, sólo hasta hace poco los investigadores y médicos han comenzado a considerar la importancia de la dislipidemia observada en diabetes tipo 2. Mucho se ha dicho de las sensibilidades relativas de tejidos musculares, hepáticos y adiposos a la insulina, y se ha debatido un caso de la primacía de la resistencia a la insulina en tejido adiposo que conduce al IRS. Un fenotipo de lipoproteína aterogénica dislipidémica típica (denominado tipo B) se observa en el IRS incluido frecuentemente en personas con diabetes tipo 2, caracterizado por un LDL-C modestamente elevado, un aumento más significativo en VLDL-TG y HDL reducida. Aparentemente, cambios en las propiedades fisicoquímicas de partículas de VLDL-TG tienen como resultado tasas más lentas de eliminación plasmática y en la generación de partículas LDL pequeñas y densas. Las últimas penetran el endotelio vascular más fácilmente y son más propensas a oxidación y glicosilación y se considera que juegan un papel crítico en la aterogénesis en vasos grandes. Aunque más difíciles de medir, se considera cada vez más que el flujo mejorado de ácido graso libre (IFFA) juega un papel importante en el IRS, que afecta acontecimientos metabólicos en tejido de músculo, hígado, adiposo y páncreas.

Las TZDs de primera generación, por ejemplo, troglitazona, pioglitazona,

rosiglitazona estaban en desarrollo clínico antes de que se descubriera y publicara el supuesto mecanismo de acción en 1995 (activación PPAR γ). Es evidente a partir de la experiencia con estos agentes de primera generación que es difícil predecir de la farmacología animal el perfil de seguridad y eficacia que estos agentes tendrán en la clínica. En consecuencia, el conocimiento del supuesto mecanismo de acción de esta clase unido a inquietudes con respecto a la seguridad, ofrece la oportunidad de identificar activadores no-TZD de PPAR para el tratamiento de diabetes tipo 2 y es objeto de esta invención. Más aún, reconocemos que agentes con una acción doble en PPAR α y γ pueden tener beneficios adicionales en reducir co-morbilidades diabéticas, particularmente triglicéridos elevados. Tales agentes pueden ser útiles en el tratamiento de diabetes tipo 2, el IRS, dislipidemia y en reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Dos compuestos que poseen ambos actividad PPAR α y PPAR γ agonística son (S)-2-etoxi-3-[4-(2-{4-metanosulfoniloxifenil}-etoxi)fenil] propanoico y ácido 3-{4-[2-(4-*tert*-butoxicarbonilaminofenil)etoxi]fenil}-(S)-2-etoxi propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y solvatos cualesquiera de uno cualquiera de los mismos. Creemos que estos compuestos pueden tener propiedades sinérgicas cuando se usan en terapia de combinación con insulina.

Habrán efectos sinérgicos específicos en una reducción más eficiente en los niveles de glucosa en ayuno y en los niveles HbA1c en el plasma y un efecto positivo general sobre la dislipidemia subyacente. Mediante el empleo del término sinérgico damos a entender que se produce un efecto más que aditivo por la combinación del fármaco, ya sea en la eficacia o en la reducción en los efectos colaterales. Se apreciará que como consecuencia de la sinergia, pueden usarse dosificaciones más bajas de uno o ambos ingredientes activos cuando se emplean en combinación.

Por lo tanto, presentamos como una característica de la invención una

combinación farmacéutica que comprende uno cualquiera de ácido (S)-2-etoxi-3-[4-(2-{4-metanosulfoniloxifenil}etoxi)fenil] propanoico o ácido 3-{4-[2-(4-*tert*-butoxicarbonilaminofenil)etoxi]fenil}-(S)-2-etoxi propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y cualesquiera solvatos de uno cualquiera de los mismos e insulina.

En la presente invención puede usarse cualquier forma biológicamente activa o derivado de insulina. Por ejemplo, puede usarse insulina bovina, porcina, o humana biosintética o semisintética, o un derivado biológicamente activo de insulina humana ("insulina modificada"), por ejemplo que posean ciertas sustituciones de aminoácidos como lo enseña Brange y *colegas* en "Diabetes Care" 13:923, 1990. Las insulinas modificadas se desarrollan con el fin de mejorar diferentes propiedades, por ejemplo para mejorar la estabilidad o impartir un perfil farmacocinético mejorado (es decir, perfil mejorado de absorción a través de las membranas epiteliales). La insulina puede administrarse por inyección o por inhalación, por ejemplo usando las formulaciones descritas en WO95/00127, WO95/00128, WO96/19197, WO 96/19207 y WO 96/19198, las cuales se incorporan aquí por referencia.

Será evidente que la combinación de la invención puede emplearse junto con otras terapias adicionales existentes para el tratamiento de diabetes tipo 2 y sus complicaciones asociadas; éstas incluyen antihiperlipérmicos orales (éstos se dividen en tres clases fármaco - biguanidas, reguladores de glucosa prandial e inhibidores de alfa-glucosidasa). Un ejemplo de una biguanida es metformina. Ejemplo de un inhibidor de alfa-glucosidasa es acarbosa. Un ejemplo de regulador de glucosa prandial es repaglinida o nateglinida. Además, la combinación de la invención puede usarse en conjunción con otro agente modulador de PPAR. Agentes moduladores de PPAR incluyen, pero no se limitan a, tiazolidino-2,4-dionas por ejemplo troglitazona, ciglitazona, rosiglitazona y pioglitazona. Adicionalmente la combinación de la invención puede usarse en combinación con una

sulfonilurea por ejemplo una o más de las siguientes: glimepirida, glibenclamida (glyburida), gliclazida, glipizida, gliquidona, cloropropamida, tolbutamida, acetohexamida, glicopiramida, carbutamida, glibonurida, glisoxepida, glibutiazol, glibuzol, glihexamida, glimidina, glipinamida, fenbutamida, tolcilamida y tolazamida. Preferiblemente la sulfonilurea es glimepirida o glibenclamida (gliburida). Más preferiblemente la sulfonilurea es glimepirida. Por lo tanto, la presente invención incluye la administración de una combinación de la presente invención en conjunción con una, dos o más terapias existentes descritas en este párrafo. Las dosis de las demás terapias existentes para el tratamiento de diabetes tipo 2 y sus complicaciones asociadas serán las conocidas en el arte y aprobadas para uso por organismos de regulación, por ejemplo la FDA, y pueden encontrarse en el Orange Book publicado por la FDA. Alternativamente pueden emplearse dosis más pequeñas como resultado de los beneficios derivados de la combinación.

En consecuencia, otros aspectos independientes de la presente invención incluyen los siguientes:

(1) una combinación farmacéutica que comprende ácido (S)-2-etoxi-3-[4-(2-{4-metanosulfoniloxifenil}etoxi)fenil] propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvatos de cualquiera de los dos e insulina;

(2) una combinación farmacéutica que comprende o ácido 3-{4-[2-(4-*tert*-butoxicarbonilaminofenil)etoxi]fenil}-(S)-2-etoxi propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvatos de cualquiera de los dos e insulina.

La 'combinación farmacéutica' puede lograrse dosificando al paciente cada fármaco componente de la combinación separadamente en formas farmacéuticas individuales, administradas conjunta o secuencialmente.

Alternativamente la "combinación farmacéutica" puede estar junta en la misma forma farmacéutica unitaria.

Por lo tanto, en un aspecto adicional la presente invención provee una composición farmacéutica que comprende una combinación farmacéutica como se describe más arriba en el texto, junto con un portador y/o diluyente farmacéuticamente aceptables.

Tal como se usa a continuación el término ácido propiónico significa uno cualquiera de ácido (S)-2-etoxi-3-[4-(2-(4-metanosulfoniloxifenil)etoxi)fenil] propanoico o ácido 3-{4-[2-(4-*tert*-butoxicarbonilaminofenil)-etoxi]fenil}-(S)-2-etoxi propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o solvatos de cualquiera de los dos.

Las composiciones del ácido propiónico pueden estar en una forma apropiada para uso oral (por ejemplo como tabletas, pastillas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos dispersables o gránulos, jarabes y elixires), para uso local (por ejemplo como cremas, ungüentos, geles, o soluciones acuosas u oleosas o suspensiones), para administración por inhalación (por ejemplo como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para administración por insuflación (por ejemplo como un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo como una solución estéril acuosa u oleosa para administración intravenosa, subcutánea, intramuscular o intramuscular o como un supositorio para administración rectal).

Las composiciones del ácido propiónico pueden obtenerse por procedimientos convencionales usando excipientes farmacéuticos convencionales, bien conocidos en el arte. Por consiguiente, composiciones previstas para uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o

más agentes colorantes, edulcorantes, saborizantes y/o preservantes.

Excipientes apropiados farmacéuticamente aceptables para una formulación de tableta incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes tales como lactosa, carbonato de sodio, fosfato de calcio o carbonato de calcio, agentes granulantes y desintegrantes tales como almidón de maíz o ácido algénico; agentes aglutinantes tales como almidón; agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; agentes preservantes tales como etil o propil p-hidroxibenzoato, y anti-oxidantes, tales como ácido ascórbico. Las formulaciones de tableta pueden ser no recubiertas o recubiertas, ya sea para modificar su desintegración y la subsiguiente absorción del ingrediente activo en el tracto gastrointestinal, o para mejorar su estabilidad y/o apariencia, en cualquiera de los dos casos, usando agentes y procedimientos convencionales de recubrimiento bien conocidos en el arte.

Composiciones para uso oral pueden estar en la forma de cápsulas duras de gelatina en las cuales el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas blandas de gelatina en las cuales el ingrediente activo se mezcla con agua o un aceite, tal como aceite de maní, parafina líquida, o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen por lo general el ingrediente activo en forma de polvo fino junto con uno o más agentes de suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinil-pirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; agentes dispersantes o humectantes tales como lecitina o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos (por ejemplo estearato de polioxietileno), o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de

34

condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como polioxietilen sorbitol monooleato, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como polioxietilen sorbitol monooleato, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo polietilen sorbitan monooleato. Las suspensiones acuosas pueden contener igualmente uno o más preservantes (tales como etil o propil p-hidroxibenzoato, anti-oxidantes (tales como ácido ascórbico), agentes colorantes, agentes saborizantes, y/o agentes edulcorantes (tales como sucrosa, sacarina o aspartame).

Pueden formularse suspensiones oleosas suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal (tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de ajonjolí o aceite de coco) o en un aceite mineral (tal como parafina líquida). Las suspensiones oleosas pueden contener igualmente un agente espesante tal como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Agentes edulcorantes tales como los enunciados más arriba, y agentes saborizantes pueden adicionarse para proporcionar una preparación oral agradable. Estas composiciones pueden preservarse por la adición de un anti-oxidante tal como ácido ascórbico.

Polvos y gránulos dispersantes apropiados para preparación de una suspensión acuosa por la adición de agua contienen por lo general el ingrediente activo junto con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más preservantes. Agentes dispersantes o humectantes apropiados y agentes de suspensión se ejemplifican por los ya mencionados más arriba. También pueden estar presentes excipientes adicionales tales como agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

35
26

Asimismo las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de una suspensión acuosa u oleosa inyectable, la cual puede formularse de acuerdo con procedimientos conocidos usando uno o más de los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión apropiados, que ya se han mencionado más arriba. Una preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo una solución en 1,3-butanodiol.

Formulaciones de supositorio pueden prepararse mezclando el ingrediente activo con un excipiente apropiado no irritante que es sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal y, en consecuencia, se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, manteca de cacao y polietilen glicoles.

Formulaciones tópicas, tales como cremas, ungüentos, geles y soluciones o suspensiones acuosas u oleosas pueden obtenerse por lo general formulando un ingrediente activo con un vehículo o diluyente convencional, tópicamente aceptables, usando un procedimiento convencional bien conocido en el arte.

Composiciones para administración por insuflación pueden estar en la forma de un polvo finamente dividido que contiene partículas de diámetro promedio, por ejemplo, de 30μ o mucho menos, el polvo mismo comprendiendo el ingrediente activo solo o diluido con uno o más portadores fisiológicamente aceptables tales como lactosa. El polvo para insuflación se retiene entonces convenientemente en una cápsula que contiene, por ejemplo, 1 a 50mg de ingrediente activo para uso con un dispositivo turbo-inhalador, tal como se emplea para insuflación del conocido agente cromoglicato de sodio.

Composiciones para administración por inhalación pueden estar en la forma de un aerosol presurizado convencional dispuesto para dispensar el ingrediente activo como un aerosol que contiene sólido finamente dividido o gotitas de líquido. Pueden emplearse propelentes convencionales de aerosol tales como hidrocarburos fluorinados volátiles o hidrocarburos, y el dispositivo aerosol se dispone convenientemente para dispensar una cantidad medida del ingrediente activo.

Para mayor información acerca de la Formulación se remite al lector al Capítulo 25.2 en Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

La cantidad de ingrediente activo que se combina con uno o más excipientes para producir una forma farmacéutica única variará necesariamente en función del anfitrión tratado y la vía particular de administración. Por ejemplo, una formulación prevista para administración oral a humanos contendrá generalmente, por ejemplo, de 0.5 mg a 2 g de agente activo compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de excipientes que pueden variar de alrededor de 5 a alrededor de 98 por ciento en peso de la composición total. Formas farmacéuticas unitarias contendrán generalmente alrededor de 1 mg a alrededor de 500 mg de un ingrediente activo. Para mayor información sobre Vías de Administración y Regímenes de Posología se remite al lector al Capítulo 25.3 en Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

El tamaño de la dosis para fines terapéuticos o profilácticos de una combinación farmacéutica variará naturalmente de acuerdo con la naturaleza y gravedad de las condiciones, la edad y el sexo del animal o paciente y la vía de administración, según principios de medicina bien

30/37

conocidos.

Para orientación se sugiere que se emplee una dosis de 0.5 a 25 mg al día, preferiblemente 1 a 10 mg al día, por ejemplo 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg ó 5 mg, de ácido (S)-2-etoxi-3-[4-(2-{4-metanesulfoniloxifenil}etoxi)fenil] propanoico o ácido 3-{4-[2-(4-*tert*-butoxicarbonilaminofenil)etoxi]fenil}-(S)-2-etoxi propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y cualesquiera solvatos de cualquiera de los dos. La insulina se administra en U, y la dosis puede variar entre 10-500, preferiblemente 10-200U/d y más preferiblemente como mínimo 20 U/d.

En particular, combinaciones farmacéuticas y composiciones que las contienen se usarán en el tratamiento de diabetes. Así, en todavía un aspecto, la invención provee un método de tratar o prevenir diabetes que comprende administrar a un paciente necesitado de ello una cantidad efectiva de una combinación farmacéutica como se define más arriba. La invención provee un método de tratar el síntoma de resistencia a la insulina que comprende administrar a un paciente necesitado de ello una cantidad efectiva de una combinación farmacéutica como se define más arriba.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a un kit de partes que comprende:

- (i) un recipiente que contiene uno cualquiera de ácido (S)-2-etoxi-3-[4-(2-{4-metanesulfoniloxifenil}etoxi)fenil] propanoico o ácido 3-{4-[2-(4-*tert*-butoxicarbonilaminofenil)etoxi]-fenil}-(S)-2-etoxi propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y
 - (ii) un recipiente que contiene insulina
- e instrucciones para la administración secuencial, separada o simultánea de uno de los ácidos propanoicos e insulina, a un paciente para el cual

38
38

tal administración es necesaria o provechosa.

Otro aspecto de la invención se relaciona con kits de partes que comprende:

- (i) una formulación farmacéutica que contiene uno cualquiera de ácido (S)-2-etoxi-3-[4-(2-{4-metanosulfoniloxi-fenil}etoxi)fenil] propanoico o ácido 3-{4-[2-(4-*tert*-butoxicarbonilaminofenil)-etoxi]fenil}-(S)-2-etoxi propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en mezcla con un coadyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptables; y
- (ii) una formulación farmacéutica que contiene insulina, en mezcla con un coadyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptables; en donde los ácidos propanoico y la insulina se proveen cada uno en una forma que es apropiada para administración en conjunción con el otro.

Por "administración en conjunción con", incluimos que formulaciones respectivas que comprenden cualquiera de los dos ácidos propanoicos y la sulfonilurea se administran simultánea, separada o secuencialmente, durante el curso de tratamiento de la condición relevante, condición que puede ser aguda o crónica. Particularmente, el término incluye que las dos formulaciones se administran (opcionalmente en forma repetida) suficientemente cerca en el tiempo, para que haya un efecto benéfico para el paciente, que sea mayor, durante el curso del tratamiento de la condición relevante, que si cualquiera de las dos formulaciones se administran (opcionalmente en forma repetida) solas, en la ausencia de la otra formulación, durante el mismo curso del tratamiento. Preferiblemente las dos formulaciones se administran simultánea o secuencialmente, por ejemplo en el rango de 15 minutos a 12 horas separadas una de otra, preferiblemente en el rango de 1 a 8 horas separadas una de otra.

Se provee además:

40

(1) una formulación farmacéutica que incluye uno cualquiera de ácido (S)-2-etoxi-3-[4-(2-{4-metano-sulfoniloxifenil}etoxi)fenil] propanoico o ácido 3-{4-[2-(4-*tert*-butoxicarbonil-aminofenil)-etoxi]fenil}-(S)-2-etoxi propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos e insulina, en mezcla con un coadyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptables (formulación que en lo sucesivo se denomina una "preparación combinada"); y

(2) un kit de partes que comprende componentes:

(a) una formulación farmacéutica que incluye uno cualquiera de ácido (S)-2-etoxi-3-[4-(2-(4-metano-sulfoniloxifenil}etoxi)fenil] propanoico o ácido 3-{4-[2-(4-*tert*-butoxicarbonil-aminofenil)-etoxi]fenil}-(S)-2-etoxi propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en mezcla con un coadyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptables; y

(b) una formulación farmacéutica que incluye insulina en mezcla con un coadyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptables, los cuales componentes (a) y (b) se proveen cada uno en una forma que es apropiada para administración en conjunción con el otro.

De acuerdo con un aspecto más de la invención, se provee un método de preparar un kit de partes como se define más arriba, método que comprende poner un componente (a), como se define más arriba, en asociación con un componente (b), como se define más arriba, haciendo así los dos componentes apropiados para administración en conjunción uno con el otro.

Por poner los dos componentes "en asociación" uno con otro, incluimos que los componentes (a) y (b) del kit de partes pueden:

(i) proveerse como formulaciones separadas (es decir, independientemente uno del otro), las cuales se ponen

44 40

subsiguientemente en contacto para uso en conjunción una con otra en terapia de combinación; o

(ii) empacarse y presentarse juntos como componentes separados de un "paquete de combinación" para uso en conjunción uno con otro en terapia de combinación.

Así, se provee además un kit de partes que comprende:

(I) uno de los componentes (a) y (b) como se definen aquí; junto con
(II) instrucciones para usar ese componente en conjunción con el otro de los dos componentes.

Los kits de partes descritos aquí pueden comprender más de una formulación que incluya uno cualquiera de ácido (S)-2-etoxi-3-[4-(2-{4-metanosulfoniloxifenil}etoxi)fenil] propanoico o ácido 3-{4-[2-(4-*tert*-butoxicarbonilaminofenil)-etoxi]fenil}-(S)-2-etoxi propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y/o más de una formulación que incluya una cantidad/dosis apropiada de insulina (1) con el fin de permitir una dosis repetida. Si está presente más de una formulación (que comprenda cualquiera de los dos compuestos activos), tales formulaciones pueden ser las mismas, o pueden ser diferentes en términos de la dosis de uno cualquiera de ácido (S)-2-etoxi-3-[4-(2-{4-metanosulfoniloxifenil}etoxi)fenil] propanoico o ácido 3-{4-[2-(4-*tert*-butoxicarbonilaminofenil)-etoxi]fenil}-(S)-2-etoxi propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o insulina, composición química y/o forma física.

Específicamente se reivindican aquí combinaciones de dosis fija en donde cualquier dosis indicada de un compuesto de prueba se combina con cualquier dosis indicada de insulina, incluyendo las dosis indicadas como límites para los rangos descritos anteriormente.

La invención se describirá ahora particularmente a manera de ejemplo.

Un compuesto de prueba como se usa en lo sucesivo significa uno cualquiera de ácido (S)-2-etoxi-3-[4-(2-{4-metanosulfoniloxifenil}etoxi)-fenil] propanoico o ácido 3-{4-[2-(4-*tert*-butoxicarbonilaminofenil)-etoxi]fenil}-(S)-2-etoxi propanoico.

Las ventajas de la presente invención son demostrables administrando a) control, b) un compuesto de prueba, c) insulina y d) una combinación de un compuesto de prueba e insulina a animales genéticamente obesos y diabéticos, por ejemplo ratas Wistar machos, ratas Zucker fa/fa o ratones ob/ob, y midiendo los niveles plasmáticos de glucosa u otro indicador fisiológico del síndrome de la resistencia a la insulina, por ejemplo parámetros glicémicos (glucosa plasmática en ayuno (FPG), insulina, proinsulina, C-péptido; parámetros de lípidos (triglicéridos, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, relación colesterol total/HDL, relación colesterol LDL/HDL, Apo A1, Apo B, relación Apo B/Apo A1, ácidos grasos libres); marcadores vasculares/trombosis (PAI-1, fibrinógeno, relación albúmina urinaria/creatinina). Un análisis estadístico de los resultados obtenidos para cada compuesto comparados separadamente con los obtenidos de la combinación pueden mostrar un efecto sinérgico.

Alternativamente se lleva a cabo un Estudio Controlado por Placebo, Multicentro, Doble Ciego, Distribuido Aleatoriamente de 26 Semanas para evaluar la eficacia de un compuesto de prueba cuando se agrega a la terapia de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que se controla insuficientemente por insulina sola.

Tres dosis de compuesto de prueba se comparan con placebo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que permanecen insuficientemente controlados (es decir, Niveles de Glucosa Plasmática en Ayuno (FPG) 126-240 mg/dL) en monoterapia de insulina más dieta/ejercicio durante el período de prueba del placebo. El estudio

43 42

consistirá en un período de cribado (≥ 2 semanas), un período de ajuste de la dosis de insulina (≤ 4 semanas), un período de prueba de placebo más insulina (4 semanas, simple ciego, insulina más placebo más dieta/ejercicio), un período de tratamiento (26 semanas, doble ciego), y un período de seguimiento (3 semanas). Se requiere que todas las medicaciones antidiabéticas orales se descontinúen en la visita de cribado inicial. Durante el período de ajuste de la dosis de la insulina, la dosis de los pacientes se ajustará para alcanzar un efecto óptimo, tomando en cuenta la glucosa plasmática en ayuno y la seguridad/tolerabilidad. No obstante, con el fin de ser elegible para continuar en el estudio, los pacientes tienen que estar en como mínimo 30U insulina/día. Luego de estar en monoterapia de insulina durante un mínimo de 14 días, los pacientes ingresarán en el período de prueba del placebo; pacientes con FPG ≥ 126 mg/dL y ≤ 240 mg/dL durante el período de prueba del placebo son elegibles para ingresar al período de tratamiento. Los pacientes se estratificarán de acuerdo con el género y el índice de masa corporal (BMI). La distribución aleatoria se llevará a cabo separadamente para cada uno de estos estratos. Los pacientes recibirán asesoría y modificación dietética, con reforzamiento a todo lo largo del período de tratamiento. Se exigirá que cualquier paciente con FPG > 270 mg/dL en visitas consecutivas se retire del estudio. Al final del período de tratamiento, los pacientes elegibles pueden ingresar a un estudio con etapa de extensión de etapa abierta.

Criterios de Inclusión

Los pacientes pueden incluirse en el estudio si satisfacen los siguientes criterios:

Haber sido diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2 (glucosa plasmática en ayuno ≥ 126 mg/dl) y estarse tratando actualmente con insulina durante un mínimo de 3 meses. Los pacientes son elegibles si han sido tratados con agentes orales simples o múltiples; sin embargo,

44 43

se requiere que los pacientes suspendan todas las medicaciones orales antidiabéticas al momento de la visita de cribado. Se exige que los pacientes tengan un nivel de glucosa plasmática en ayuno de ≥ 126 mg/dL y ≤ 240 mg/dL durante el periodo de prueba de placebo más gliburida.

Hombres y mujeres que tengan edades de 30 a 80 años al momento de la visita de cribado.

Los pacientes femeninos tiene que ser post-menopáusicos (es decir, ≥ 6 meses sin un período menstrual), quirúrgicamente estériles, o utilizando anticonceptivos hormonales o dispositivos intrauterinos. Pacientes femeninos que toman anticonceptivos hormonales tienen que estar usando también un método de barrera adicional de control natal. La producción endógena de insulina como se demuestra por un nivel de C-peptido en ayuno de ≥ 0.8 ng/mL al momento de las visitas de cribado y prueba del placebo.

Las concentraciones de triglicéridos en ayuno al momento de las visitas de prueba del placebo tienen que estar entre 40 por ciento de cada una, usando el valor más alto como el denominador en el cálculo (baja/alta > 0.6).

Para participar, firmar el consentimiento manifestando que se está perfectamente informado.

Criterios de Exclusión

Los pacientes se excluyen del estudio si satisfacen uno o más de los siguientes criterios:

Ser un paciente diabético tratado con un tiazolidinodiona (TZD; glitazona) dentro de los 6 meses del cribado. Los pacientes tratados con metformina, una sulfonilurea, una meglitinida, o un inhibidor de alfa glucosidasa son elegibles para inscripción; no obstante, tienen que suspenderse sus medicaciones antidiabéticas orales al momento de la

/ 44
X

visita de cribado.

Tener triglicéridos en ayuno > 600 mg/dL o LDL-C > 250 mg/dL al momento de cualquier visita durante el período de cribado y prueba del placebo.

Tener una hipertensión no controlada (presión sanguínea sistólica media ≥ 170 mm Hg o presión sanguínea diastólica media ≥ 100 mm Hg). Pacientes en tratamiento antihipertensivo con un diurético de tiazida, un agente bloqueador alfa-adrenérgico, o un agente bloqueador beta-adrenérgico deben estar en una dosis constante de esa medicación durante al menos un mes antes de la inscripción del estudio y tienen que permanecer en una dosis constante a todo lo largo del estudio, a menos que se indique médicamente.

Ser tratados con fibratos u otros agentes reductores de lípidos dentro de 1 mes a partir de la visita de cribado. Se permiten inhibidores de HMG-CoA reductasa, con la condición que la terapia se haya iniciado por lo menos 3 meses antes de la visita de cribado y la dosis haya permanecido sin variación durante ≥ 3 meses antes de la visita de cribado.

Tener un índice de masa corporal (BMI) > 40 kg/m² al momento del cribado.

Tener enfermedad arterial activa tal como angina inestable, infarto del miocardio, accidente isquémico transitorio (TIA), accidente cerebrovascular (CVA), cirugía de implante con derivación de arteria coronaria (CABG), o angioplastia dentro de 3 meses de la visita de cribado.

Tener falla cardíaca Clase III o IV de la Asociación Cardíaca de Nueva York (New York Heart Association).

Tener enfermedad hepática activa o disfunción hepática definida por elevaciones ALT (alanina aminotransferasa) o AST (aspartato aminotransferasa) de ≥ 1.5 veces el límite superior del normal en cualquier momento durante el período de cribado o prueba del placebo.

Haber experimentado elevaciones previas de enzima hepática (> 2.5 veces el límite superior del normal) o disfunción hepática mientras se

toma troglitazona, pioglitazona, o rosiglitazona.

Tener un deterioro renal definido como un nivel de creatinina en el sérica > 1.8 mg/dL en cualquier momento durante el período de cribado o prueba del placebo.

Tener una hemoglobinopatía o anemia definida como Hgb < 11 g/dL para pacientes masculinos y < 10 g/dL para pacientes femeninas en cualquier momento durante el período de cribado o prueba del placebo.

Tener una historia de malignidad en los últimos 5 años, excluyendo el tratamiento exitoso de carcinoma basal o de células escamosas.

Embarazo o Lactancia

Tener condiciones médicas o psicológicas serias o inestables que, en la opinión del investigador, comprometerían la seguridad del paciente o la participación exitosa en el experimento.

Tener cualquier anormalidad significativa clínicamente identificada en el examen físico de cribado, pruebas de laboratorio, o electrocardiograma, que a juicio del investigador imposibilitaría la conclusión segura del estudio.

Tener una historia de abuso de alcohol o droga en los últimos 5 años.

Tener un peso inestable como se indica por un cambio > 3 kg durante los 3 meses previos a la cribado.

Resultados

Se determina el efecto del compuesto de prueba en combinación con insulina en control glicémico mediante la variación media de la línea base en HbA1c comparada con la insulina sola.

Adicionalmente, se tienen que comparar la variación media de la línea base en los grupos insulina + compuesto de prueba con los grupos insulina + placebo en los siguientes parámetros:

46

parámetros glicémicos (glucosa plasmática en ayuno (FPG)), insulina, proinsulina, C-péptido; parámetros de lípidos (triglicéridos, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, relación colesterol total/colecsterol HDL, relación colesterol LDL/HDL, Apo A1, Apo B, relación Apo B/Apo A1, ácidos grasos libres); marcadores vasculares /trombosis (PAI-1, fibrinógeno, relación albúmina urinaria/creatinina).

Adicionalmente, se evalúan los siguientes:

análisis de pacientes que respondieron a HbA1c (proporción de pacientes con reducciones de la línea base de por lo menos 0.7% y 1%); FPG (proporción de pacientes con reducciones de la línea base de por lo menos 30 mg/dL), y TG (proporción de pacientes con reducciones de la línea base de por lo menos 20% y 40%);

proporción de pacientes que alcanzan las metas objetivo de HbA1c ($\leq 8\%$ y $\leq 7\%$); FPG (≤ 126 mg/dL); y TG (≤ 200 y ≤ 150 mg/dL).

HOMA: variación porcentual de la línea base en insulina, sensibilidad al funcionamiento de célula- β ;

seguridad y tolerabilidad clínicas, evaluadas por cambios en exámenes físicos, signos vitales, peso corporal, pruebas clínicas de laboratorio, experiencias adversas, y electrocardiogramas;

Dosis

Se usarán tres dosis del compuesto de prueba: dos dosis principales y una dosis inicial, administradas como una dosis diaria única durante un período de 26 semanas. Si se presentan inquietudes de seguridad con la dosis máxima durante los estudios de 6 meses, entonces la segunda dosis principal estará disponible para desarrollo continuado. Adicionalmente, se empleará un placebo como comparador. Se

VS 47

administrará insulina en una forma de etiqueta abierta.

Se espera que el análisis de los resultados demuestre uno o más de los siguientes:

mejora significativa en el control glicémico comparado con la línea base y placebo para una combinación del compuesto de prueba con insulina; mejora en el perfil de lípidos comparado con la línea base y comparado con placebo para una combinación del compuesto de prueba con insulina;

la mayoría de los pacientes son "pacientes que responden" a control glicérico y de triglicéridos en combinación con insulina;

la mayoría de los pacientes alcanzarán las metas objetivo de control glicémico y de lípidos en combinación con insulina;

para el compuesto de prueba en combinación con insulina, control glicémico y de lípidos eficaz independientemente de la línea base BMI (índice de peso corporal), edad, género/raza, o gravedad de la enfermedad; ausencia de aumentos clínicamente relevantes en peso.

Se espera además que el análisis estadístico de los resultados anteriores demostrará que la combinación del compuesto de prueba e insulina tiene un efecto sinérgico sobre una o más de las respuestas fisiológicas medidas.

49 98

REIVINDICACIONES

1. Una combinación farmacéutica que comprende uno cualquiera de ácido (S)-2-etoxi-3-[4-(2-{4-metanosulfoniloxifenil}etoxi)fenil] propanoico o 3-{4-[2-(4-*tert*-butoxicarbonilaminofenil)etoxi]fenil}-(S)-2-etoxi propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y solvatos cualesquiera de uno cualquiera de los mismos e insulina.
2. Una combinación farmacéutica que comprende ácido (S)-2-etoxi-3-[4-(2-{4-metano-sulfoniloxifenil}etoxi)fenil] propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvatos de uno cualquiera de los mismos e insulina.
3. Una combinación farmacéutica que comprende ácido 3-{4-[2-(4-*tert*-butoxicarbonilaminofenil)etoxi]fenil}-(S)-2-etoxi propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y solvatos cualesquiera de uno cualquiera de los mismos e insulina.
4. Un método de tratar o prevenir diabetes que comprende administrar a un paciente necesitado de ello una cantidad efectiva de una combinación farmacéutica como se define en una de las reivindicaciones 1, 2 ó 3.
5. Un método de tratar el síndrome de resistencia a la insulina que comprende administrar a un paciente necesitado de ello una cantidad efectiva de una combinación farmacéutica como se define en una de las reivindicaciones 1, 2 ó 3.
6. Un kit de partes que comprende:
 - (i) un recipiente que contiene uno cualquiera de ácido (S)-2-etoxi-3-[4-(2-{4-metanosulfoniloxifenil}etoxi)fenil] propanoico o ácido 3-{4-[2-

30

(4-*tert*-butoxicarbonilaminofenil)-etoxi]fenil)-(S)-2-etoxi propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y

(ii) un recipiente que contiene insulina e instrucciones para la administración secuencial, separada o simultánea de uno de los ácidos propanoicos e insulina a un paciente para el cual tal administración es necesaria o provechosa.

7. Un kit de partes que comprende:

(i) una formulación farmacéutica que contiene uno cualquiera de ácido (S)-2-etoxi-3-[4-(2-{4-metanosulfonilo-xi-fenil}etoxi)fenil] propanoico o ácido 3-{4-[2-(4-*tert*-butoxicarbonil-aminofenil)-etoxi]fenil}-(S)-2-etoxi propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en mezcla con un coadyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptables; y

(ii) una formulación farmacéutica que contiene insulina, en mezcla con un coadyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptables; en donde los ácidos propanoicos y la insulina se proveen cada uno en una forma que es apropiada para la administración en conjunción con el otro.

8. Una combinación de productos que comprende:

(1) una formulación farmacéutica que incluye uno cualquiera de ácido (S)-2-etoxi-3-[4-(2-{4-metano-sulfoniloxifenil}etoxi)fenil] propanoico o ácido 3-{4-[2-(4-*tert*-butoxicarbonil-aminofenil)-etoxi]fenil}-(S)-2-etoxi propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos e insulina, en mezcla con un coadyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptables; y

(2) un kit de partes que comprende componentes:

(a) una formulación farmacéutica que incluye uno cualquiera de ácido (S)-2-etoxi-3-[4-(2-{4-metano-sulfoniloxifenil}etoxi)fenil] propanoico o ácido 3-{4-[2-(4-*tert*-butoxicarbonil-aminofenil)-etoxi]fenil}-(S)-2-etoxi propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos

5/50

en mezcla con un coadyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptables; y

(b) una formulación farmacéutica que incluye insulina en mezcla con un coadyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptables, los cuales componentes (a) y (b) se proveen cada uno en una forma que es apropiada para administración en conjunción con el otro.

9. Un método de preparar una combinación de productos como se define más arriba, método que comprende poner un componente (a), como se define más arriba, en asociación con un componente (b), como se define más arriba, haciendo así los dos componentes apropiados para administración en conjunción uno con otro.

10. Un método de acuerdo con la reivindicación 9 en donde (a) y (b) del kit de partes puede:

(i) proveerse como formulaciones separadas, independientemente una de otra, las cuales se ponen subsiguientemente en contacto para uso en conjunción una con otra en terapia de combinación; o

(ii) empacarse y presentarse juntas como componentes separados de un "paquete de combinación" para uso en conjunción uno con otro en terapia de combinación.

11. Un kit de partes que comprende:

(I) uno de los componentes (a) y (b) como se define aquí; junto con

(II) instrucciones para usar ese componente en conjunción con el otro de los dos componentes.

12. Un kit de partes de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5, 6 ó 10 que comprende más de una formulación que incluye uno cualquiera de ácido (S)-2-etoxi-3-[4-(2-{4-metanosulfonilo-fenil}etoxi)fenil] propanoico o ácido 3-{4-[2-(4-tert-

51

butoxicarbonilaminofenil)-etoxi]fenil)-(S)-2-etoxi propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y/o más de una formulación que incluye una cantidad/dosis apropiada de insulina (1) con el fin de proveer la dosis repetida.

13. Una combinación farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 ó 3, o un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4, 5, 9 ó 10 o un kit de partes de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6, 7, 11 ó 12 o una combinación de productos de acuerdo con la reivindicación 8 que comprende además una o más terapias existentes adicionales para el tratamiento de diabetes tipo 2 y sus complicaciones asociadas.

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

AstraZeneca AB
GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY, PATENT
S-151 85 Södertälje
SUEDE

CODE	DATE	NTD
ANKOM 15 SEP 2003 GIPS		
DATA ENTERED		

17 SEP 2003

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT
(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

10.09.2003

Applicant's or agent's file reference
100393-1 WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/SE02/01037

International filing date (day/month/year)
30/05/2002

Priority date (day/month/year)
01/06/2001

Applicant

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the International preliminary examination report and its annexes, if any, established on the International application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

For the purpose of deciding whether the claimed invention is patentable or not, the elected Offices may apply criteria additional to or different from the criteria on which the international preliminary examination report is based (see Articles 27(5), 33(5)). Additional criteria may include e.g. exemptions from patentability and the requirements of enabling disclosure and of clarity and support of claims.

Name and mailing address of the IPEA/



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523856 apmu d
Fax: +49 89 2399 - 4485

Authorized officer

Polenzani, S

Tel. +49 89 2399-7812



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 100393-1 WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/SE02/01037	International filing date (day/month/year) 30/05/2002	Priority date (day/month/year) 01/06/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K38/28		
Applicant		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 6 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 consist of a total of sheets.

3. 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 18/12/2002	Date of completion of this report 10.09.2003
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80289 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523856 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized officer Stoltner, A Telephone No. +49 89 2399 8408 

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/SE02/01037**

54

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the International application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17).*)

Description, pages:

1-17 as originally filed

Claims, No.:

1-13 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the International application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the International search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the International application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of International preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the International application, the international preliminary examination 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.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)):

9/055

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/SE02/01037

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

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

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

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 4,5.

because:

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):
 - ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
 - ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
 - ☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 4,5 (concerning a method of therapeutical treatment).
2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:
- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
 - ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims 1-13
	No:	Claims
Inventive step (IS)	Yes:	Claims
	No:	Claims 1-13

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/SE02/01037**

56

Industrial applicability (IA) Yes: Claims 1-13 (except claims 4-5 for some contracting states within the PCT)
 No: Claims

2. Citations and explanations
see separate sheet

ad section V:

- 1). The present application pharmaceutical combinations comprising either (S)-2-ethoxy-3-[4-(2-{4-methanesulfonyloxyphenyl}ethoxy)phenyl]propanoic acid or 3-[4-[2-(4-tert-butoxycarbonylamino)phenyl]ethoxy]phenyl)-(s)-2-ethoxy propanoic acid and insulin and the use of said combinations in the treatment of diabetes. Said combinations are said to provide a synergistic unexpected effect over the added effects of the single compounds.
- 2). With respect to the present application, the following documents resulting from the International Search Report will be considered:
 - D1, WO-A-9 962 870, discloses the use of 3-[4-[2-(4-tert-butoxycarbonylamino)phenyl]ethoxy]phenyl)-(s)-2-ethoxy propanoic acid and its use in the treatment of insulin resistance (cf. abstract, page 1, 2nd para.). On page 20, lines 10-13, D1 clearly states that combinations with further therapeutics useful in the treatment of diabetes are included.
 - D2, WO-A-9 962872, discloses the use of (S)-2-ethoxy-3-[4-(2-{4-methanesulfonyloxyphenyl}ethoxy)phenyl]propanoic acid and its use in the treatment of clinical conditions associated with insulin resistance (cf. abstract, page 1, 2nd para.). Again, on page 20, lines 10-13, combinations with further therapeutics useful in the treatment of diabetes are encompassed.
- 3). Combinations as presently depicted (claims 1-3 and 8) are nowhere disclosed in the cited documents. They are therefore novel pursuant to Arts. 33(2) PCT.
 - 3a. However, in view that combinations comprising propanoic acid derivatives and further therapeutics useful in the treatment of diabetes are explicitly suggested in D1/D2 and in the absence of convincing data proving the presently claimed synergism the subject-matter of the present application does not appear to solve the problem posed (provision of a synergistic combination) and hence lacks the necessary inventive step required by Art. 33(3) PCT.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/SE02/01037

24 58

- 4). Claim 13 lacks clarity insofar as several different categories of claims are concerned (product, methods). In order to be clear, for each category of claim a different independent claim should be formulated.
- 5). For the assessment of the present claims 4 and 5 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.
- 5a. This objection also applies to the corresponding passages throughout the specification (cf. pages 4, 5 and 9).

18 59

**TRATADO SOBRE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES**

Remitente:

OFICINA ENCARGADA DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

A:

Astrazeneca AB
GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY, PATEN
S-151 85 Södertälje
SUEDE

PCT

**COMUNICACIÓN SOBRE EL ENVÍO DEL
INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

(Regla 71.1 PCT)

Fecha de envío
(Día/Mes/Año)

10.09.2003

No. de Expediente del Solicitante o Apoderado

100393-1 WO

COMUNICACIÓN IMPORTANTE

No. de Solicitud Internacional

PCT/SE02/01037

Fecha Internacional de Presentación
(día/mes/año)

30/05/2002

Fecha de Prioridad
(día/mes/año)

01/06/2001

Solicitante

1. Se comunica al solicitante que la oficina encargada del examen preliminar internacional le envía con el presente el informe de examen preliminar internacional, elaborado para la solicitud internacional, en caso dado con los anexos correspondientes.
2. Una copia del informe, en caso dado con los anexos correspondientes se hace llegar a la Oficina Internacional para su envío posterior a todas las oficinas seleccionadas.
3. A solicitud de una oficina seleccionada, la Oficina Internacional preparará una traducción del informe (pero no de los anexos) al inglés y la remitirá a esta oficina.

4. RECORDATORIO

Para ingresar en la fase nacional el solicitante, dentro de los 30 meses a partir de la fecha de prioridad (o en algunas oficinas incluso después), tiene que realizar ante cada oficina seleccionada ciertos actos (entrega de traducciones y desembolso de honorarios nacionales) (Artículo 39 (1)) (véase también la información remitida por la Oficina Internacional en el Formulario PCT/IB/301).

Si se tiene que enviar a una oficina seleccionada una traducción de la solicitud internacional, entonces esta traducción tiene que incluir traducciones de todos los anexos al informe de examen preliminar internacional. Es obligación del solicitante elaborar dichas traducciones y hacerlas llegar directamente a las oficinas seleccionadas respectivas.

Mayores detalles en cuanto a los plazos normativos y los requisitos de las oficinas seleccionadas se desprenden del Volumen II de la guía PCT para solicitantes.

Para efectos de decidir si la invención reivindicada es patentable o no, las Oficinas seleccionadas pueden aplicar criterios adicionales a, o diferentes de, los criterios en los cuales se basa el informe de examen preliminar internacional (véase Artículos 27 (5), 33 (5)). Los criterios adicionales pueden incluir, por ejemplo, exención de patentabilidad y los requerimientos al se permita la divulgación y de claridad y soporte de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la Oficina Encargada del
Examen Preliminar Internacional (IPEA)



Oficina Europea de Patentes
D-80298 Munich
Tel.: +49 89 2399 - 0 Tx.: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Empleado Autorizado

Polenzani, S

Tel.: +49 89 2399 - 7812



60

**TRATADO SOBRE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES**

PCT

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo 36 y Regla 70 PCT)**

No. de Expediente del Solicitante o Apoderado 100393-1 WO	PROCEDIMIENTO POSTERIOR Véase comunicación sobre el envío del Informe de examen preliminar internacional (Formulario PCT/IPEA/416)	
No. Solicitud Internacional PCT/SE02/01037	Fecha Internacional de Presentación (día/mes/año) 30/05/2002	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 01/06/2001
Clasificación Internacional de Patente (IPC) o Clasificación Nacional e IPC A61K38/28		
Solicitante		

1.	Este Informe de examen preliminar internacional fue elaborado por la Oficina Encargada del Examen Preliminar Internacional y se envía al solicitante según Artículo 38.
2.	Este INFORME comprende un total de 6 hojas, inclusive esta portada ☐ Además se adjuntan ANEXOS al Informe; en este caso se trata de hojas con descripciones, reivindicaciones y/o dibujos, que se modificaron y que sirven de base para este Informe, y/o hojas con correcciones efectuadas por esta oficina (véase Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones bajo el PCT). Estos anexos comprenden en total de hojas.
3.	Este Informe contiene datos con respecto a los siguientes puntos: - I ☒ Base del Informe - II ☐ Prioridad - III ☒ Sin elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial - IV ☐ Falta de unidad de la invención - V ☒ Comprobación justificada según Artículo 35(2) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; documentos y explicaciones sustentando esta comprobación - VI ☐ Ciertos documentos enumerados - VII ☐ Ciertas deficiencias del registro internacional - VIII ☐ Ciertas observaciones relacionadas con la solicitud internacional

Fecha de presentación de la petición 19/12/2002	Fecha de la conclusión de este Informe 10.09.2003
Nombre y dirección postal de la Oficina Encargada del Examen Preliminar Internacional (IPEA) Oficina Europea de Patentes D-80288 Munich Tel.: +49 89 2369 - 0 Tx.: 523656 epmu d Fax: +49 89 2369 - 4465	Empleado Autorizado Stoltner, A Teléfono No. +49 89 2369 - 8408

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No. PCT/SE02/01037

62 61

I. Base del Informe

1. Con respecto a los elementos de la solicitud internacional (hojas intercambiables que se han suministrado a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo Artículo 14 se tienen en este informe por "presentadas originalmente" y no se anexan a este informe puesto que no contienen correcciones (Reglas 70.16 y 70.17)):

Descripción, páginas:

1-17 versión original

Reivindicaciones, No.:

1-13 versión original

2. En lo concierne al idioma: Todos los elementos indicados más arriba estuvieron a disposición de la oficina o le fueron enviados en el idioma en el cual se radicó la solicitud internacional, salvo indicación en contrario consignada bajo este punto.

Estos elementos estuvieron a disposición de esta oficina o le fueron enviados en el idioma siguiente: en este caso se trata de:

- ☐ el idioma de la traducción enviada para efectos de la búsqueda internacional (según la regla 23.1 (b)).
☐ el idioma de publicación de la solicitud internacional (según la regla 48.3 (b)).
☐ el idioma de la traducción enviada para los efectos del examen preliminar internacional (según la regla 55.2 y/o 55.3).

3. En lo que concierne a la **secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos**, divulgada en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional se llevó a cabo sobre la base del listado de secuencias:

- ☐ contenido en la solicitud internacional, por escrito.
☐ Presentado con la solicitud internacional, en formato de lectura por computador.
☐ remitido posteriormente a la oficina, por escrito.
☐ remitido posteriormente a la oficina, en formato de lectura por computador.
☐ se ha rendido la declaración, según la cual el listado de secuencias por escrito y suministrado posteriormente no va más allá de la divulgación hecha en la solicitud en el momento en que se radicó.
☐ se ha rendido la declaración, según la cual las informaciones registradas en formato de lectura por computador corresponden al listado de secuencias, presentados por escrito.

4. Las modificaciones han acarreado la anulación:

- ☐ de la descripción, páginas:
☐ de las reivindicaciones, Nos.:
☐ de los dibujos, hojas:

5. ☐ El presente informe se preparó sin tener en cuenta (algunas de) las modificaciones, ya que éstas, por las razones aducidas, en concepto de la oficina van más allá del contenido de divulgación en la versión presentada originalmente (Regla 70.2 (c))

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No. PCT/SE02/01037

(Hojas intercambiables que incluyan modificaciones de esta índole deben indicarse en el punto 1 y anexarse al presente informe.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

III. Sin elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación Industrial

1. Los interrogantes en cuanto a si la invención reivindicada parece ser novedosa, implicar una actividad inventiva (no ser obvia), o tener posibilidad de aplicación Industrial no se han examinado con respecto a:

- ☐ la solicitud internacional en su totalidad,
☒ reivindicaciones, Nos. 4, 5.

porque:

- ☐ la aplicación internacional citada, o las reivindicaciones citadas Nos. con posibilidad de aplicación industrial se refieren al asunto en cuestión que no requieren un examen preliminar internacional (*especificar*):
- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indicar elementos particulares más adelante*) o las reivindicaciones citadas Nos. son tan ambiguas que no pudo formarse un concepto significativo (*especificar*):
- ☐ las reivindicaciones, o las reivindicaciones citadas Nos. están tan inadecuadamente fundamentadas por la descripción que no pudo formarse un concepto significativo.
- ☒ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para las citadas reivindicaciones Nos. 4, 5 (concernientes a un método de tratamiento terapéutico)

2. No puede llevarse a cabo un examen preliminar internacional significativo debido a que el listado de secuencia de aminoácidos y/o nucleótidos no cumple la norma contemplada en Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

- ☐ la forma escrita no se ha suministrado o no cumple la norma.
- ☐ el formato de lectura en computador no se ha suministrado o no cumple la norma.

V. Declaración motivada bajo Artículo 35(2) en cuanto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación Industrial; documentos y explicaciones que sustentan esta declaración

1. DECLARACIÓN

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones 1-13
	No: Reivindicaciones
Actividad Inventiva (IS)	Si: Reivindicaciones
	No: Reivindicaciones 1-13

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No. **PCT/SE02/01037**

Posibilidad de Aplicación Industrial (IA) **Si: Reivindicaciones 1-13 (excepto las reivindicaciones 4-5 salvo para algunos estados signatarios en el PCT)**
No: Reivindicaciones

2. Documentos y explicaciones
Véase hoja separada

64

C n respecto a la Sección V:

- 1). La presente solicitud [se relaciona con] combinaciones farmacéuticas de uno cualquiera de ácido (S)-2-etoxi-3-[4-(2-{4-metanosulfoniloxifenil}etoxi)fenil] propanoico o ácido 3-[4-[2-(4-*tert*-butoxicarbonilaminofenil)etoxi]fenil]-(S)-2-etoxi propanoico e insulina y el uso de dichas combinaciones en el tratamiento de diabetes. Se dice que dichas combinaciones proporcionan un inesperado efecto sinérgico sobre los efectos agregados de los compuestos individuales.
- 2). Con respecto a la presente solicitud, se considerarán los siguientes documentos resultantes del Informe de Búsqueda Internacional:
 - D1, WO-A-9 962 870, divulga el uso de ácido 3-[4-[2-(4-*tert*-butoxicarbonilaminofenil)etoxi]fenil]-(S)-2-etoxi propanoico y su uso en el tratamiento de resistencia a la insulina (cf. extracto, página 1, segundo párrafo). En página 20, renglones 10-13, D1 indica claramente que se incluyen combinaciones con otros terapéuticos útiles en el tratamiento de diabetes.
 - D2, WO-A-9 962872, divulga el uso de ácido (S)-2-etoxi-3-[4-(2-{4-metanosulfoniloxi-fenil}etoxi)fenil]propanoico y su uso en el tratamiento de condiciones clínicas asociadas con resistencia a la insulina (cf. extracto, página 1, segundo párrafo). Nuevamente, en página 20, renglones 10-13, se encuentran comprendidas combinaciones con otros terapéuticos útiles en el tratamiento de diabetes.
- 3). Combinaciones como las descritas (reivindicaciones 1-3 y 8) no se divulgan en ninguna parte en los documentos citados. Por lo tanto, son novedosas de acuerdo con el Artículo 33(2) PCT.
 - 3a. No obstante, en vista de que las combinaciones que comprenden derivados de ácido propanoico y otros terapéuticos útiles en el tratamiento de diabetes se sugieren explícitamente en D1/D2 y, en la ausencia de datos convincentes que proporcionen el sinergismo reivindicado actualmente, el asunto de la presente solicitud no parece resolver el problema planteado (provisión de una combinación sinérgica) y, en consecuencia, carece de la actividad inventiva necesaria requerida por Artículo 33(3) PCT.

65

- 4). La reivindicación 13 carece de claridad en la medida en que se tiene que ver con varias categorías diferentes de reivindicaciones (producto, métodos). Con el fin de ser clara, debe formularse una reivindicación independiente diferente para cada categoría de reivindicación.
- 5). Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 4 y 5 con respecto a la cuestión de si son aplicables industrialmente, no existen criterios unificados en los Países Firmantes del PCT. La patentabilidad puede depender igualmente de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable el asunto de reivindicaciones al uso de un compuesto en tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo reivindicaciones a un compuesto conocido para primer uso en tratamiento médico y el uso de tal compuesto para la manufactura de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.
- 5a. Esta objeción se aplica igualmente a los correspondientes pasajes de principio a fin de la especificación (cf. páginas 4, 5 y 9).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 02/01037

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: A61K 38/28, A61K 31/325, A61K 31/19, A61P 3/10, A61P 5/50
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)

IPC7: A61K

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

SE,DK,FI,NO classes as above

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

CHEM ABS DATA, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, EPO-INTERNAL

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 9962870 A1 (ASTRA AKTIEBOLAG), 9 December 1999 (09.12.99), see particularly page 20, line 11 - line 13 --	1-13
Y	WO 9962872 A1 (ASTRA AKTIEBOLAG), 9 December 1999 (09.12.99), see particularly page 20, line 11 - line 13 --	1-13
Y	THE AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE, Volume 108, No 6A, April 17, 2000, John Buse, "Combining Insulin and Oral Agents", page 23S - page 32S -- -----	1-13

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent 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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

16 Sept 2002

17-09-2002

Name and mailing address of the ISA/
Swedish Patent Office
Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM
Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Nebil Gecer/ELY
Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE02/01037

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

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

1. ☒ Claims Nos.: 4-5
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
See extra sheet.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE02/01037

Claims 4-5 relate to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/ diagnostic methods practised on the human or animal body/Rule 39.1.(iv). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds/compositions.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

06/07/02

International application No.

PCT/SE 02/01037

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9962870 A1	09/12/99	AU 1182299 A	31/05/99
		AU 4667099 A	20/12/99
		AU 4667299 A	20/12/99
		BR 9813192 A	29/08/00
		BR 9910913 A	06/03/01
		BR 9910921 A	06/03/01
		CN 1311769 T	05/09/01
		CN 1312795 T	12/09/01
		EE 200000717 A	15/08/01
		EE 200000725 A	17/06/02
		EP 1029424 A	23/08/00
		EP 1084101 A	21/03/01
		EP 1084102 A	21/03/01
		JP 2002516898 T	11/06/02
		JP 2002516899 T	11/06/02
		NO 20006114 A	02/02/01
		NO 20006116 A	02/02/01
		PL 344681 A	19/11/01
		PL 344682 A	19/11/01
		SE 9801990 D	00/00/00
		SK 17672000 A	06/08/01
		SK 17692000 A	10/05/01
		TR 200003543 T	00/00/00
		TR 200003583 T	00/00/00
		TW 446694 B	00/00/00
		WO 9962871 A	09/12/99
WO 9962872 A1	09/12/99	AU 1182399 A	31/05/99
		AU 4667199 A	20/12/99
		AU 4667299 A	20/12/99
		BR 9910921 A	06/03/01
		BR 9910928 A	13/02/01
		CN 1311772 T	05/09/01
		CN 1312795 T	12/09/01
		EE 200000720 A	15/04/02
		EE 200000725 A	17/06/02
		EP 1084102 A	21/03/01
		EP 1084103 A	21/03/01
		HR 20000782 A	30/06/01
		JP 2002516899 T	11/06/02
		JP 2002516900 T	11/06/02
		NO 20006115 A	07/02/01
		NO 20006116 A	02/02/01
		PL 344681 A	19/11/01
		PL 345205 A	03/12/01
		SE 9801992 D	00/00/00
		SK 17682000 A	06/08/01
		SK 17692000 A	10/05/01
		TR 200003581 T	00/00/00
		TR 200003583 T	00/00/00
		TW 446696 B	00/00/00
		US 6258850 B	10/07/01
		US 2001034371 A	25/10/01
		WO 9962871 A	09/12/99

7/70

PCT REQUEST

100393-1 WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 30.05.2002 08:00:51 AM

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.01.2002)
0-5	Petition	
	The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	Swedish Patent Office (RO/SE)
0-7	Applicant's or agent's file reference	100393-1 WO
I	Title of invention	PHARMACEUTICAL COMBINATION
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	ASTRAZENECA AB
II-5	Address:	S-151 85 Södertälje Sweden
II-6	State of nationality	SE
II-7	State of residence	SE
II-8	Telephone No.	+46 8 553 260 00
II-9	Facsimile No.	+46 8 553 288 20
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	ÖHMAN, Peter
III-1-5	Address:	AstraZeneca R&D Mölndal S-431 83 Mölndal Sweden
III-1-6	State of nationality	SE
III-1-7	State of residence	SE

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION) - printed on 30.05.2002 08:00:51 AM

100393-1 WO

IV-1	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
IV-1-1	Name	GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY
IV-1-2	Address:	AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje Sweden
IV-1-3	Telephone No.	+46 8 553 260 00
IV-1-4	Facsimile No.	+46 8 553 288 20
V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GH GM KE LS MW NX SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE CH&LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH 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 MZ NO NZ OM PH PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZM ZW
V-5	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under Items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under Item V-6 below. 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.	

73 72

PCT REQUEST

100383-1 WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 30.05.2002 08:00:51 AM

V-6	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE	
VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	01 June 2001 (01.06.2001)	
VI-1-2	Number	0101981-9	
VI-1-3	Country	SE	
VI-2	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1	
VII-1	International Searching Authority Chosen	Swedish Patent Office (ISA/SE)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	1	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	

PCT REQUEST

4/5

Original (for SUBMISSION) - printed on 30.05.2002 08:00:51 AM

100393-1 WO

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(II) and 51bis.1(a)(II)). In a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name:	in relation to this international application ASTRAZENECA AB is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1 (U)		ASTRAZENECA AB is entitled as employer of the inventor, ÖRMAN, Peter
VIII-2-1 (X)	This declaration is made for the purposes of:	all designations except the designation of the United States of America

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION) - printed on 30.05.2002 06:00:51 AM

100383-1 WO

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	-
IX-2	Description	17	-
IX-3	Claims	3	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	26	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-11	Copy of general power of attorney	reference no. GF 643/2002	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative	J. Miller	
X-1-1	Name	GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY	
X-1-2	Name of signatory	Thomas Miller	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/SE
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ EPO

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:

The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only

Identification of IPEA		Date of receipt of DEMAND	
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference 100393-1 WO	
International application No. PCT/SE02/01037	International filing date (day/month/year) 30 May 2002 (30.05.02)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 01 June 2001 (01.06.01)	
Title of invention PHARMACEUTICAL COMBINATION			
Box No. II APPLICANT(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.) AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje Sweden		Telephone No. +46 8 553 260 00	
		Facsimile No. +46 8 553 288 20	
		Teleprinter No.	
		Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: SE		State (that is, country) of residence: SE	
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.) OHMAN, Peter AstraZeneca R&D Molndal S-431 83 Molndal Sweden			
State (that is, country) of nationality: SE		State (that is, country) of residence: SE	
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.)			
State (that is, country) of nationality:		State (that is, country) of residence:	
☐ Further applicants are indicated on a continuation sheet.			

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

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.)*

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

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.)*

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

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.)*

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

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.)*

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

☐ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCEThe following person is ☒ agent ☐ common representativeand ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.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.)*ASTRAZENECA AB
Global Intellectual Property
S-151 85 Sodertälje
Sweden

Telephone No.

+46 8 553 260 00

Facsimile No.

+46 8 553 288 20

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ 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.**Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION****Statement concerning amendments:***

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filedthe description ☒ as originally filed
☐ as amended under Article 34the claims ☒ as originally filed
☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)
☐ as amended under Article 34the drawings ☐ as originally filed
☐ as amended under Article 342. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). *(This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)*

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English☒ which is the language in which the international application was filed.☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.☐ which is the language of publication of the international application.☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.**Box No. V ELECTION OF STATES**The applicant hereby elects all eligible States *(that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)*

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | |
|--|---|--------|
| 1. translation of international application | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. letter | : | sheets |
| 6. other (<i>specify</i>) | : | sheets |

For International Preliminary
Examining Authority use only

- | received | not received |
|--------------------------|--------------------------|
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|---|--|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listing in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ other (<i>specify</i>): |
| 4. ☐ copy of general power of attorney;
reference number, if any: | |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

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 demand).

.....
MILLER, Thomas
Global Intellectual Property

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due
to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months
from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply.

☐ The applicant has been
informed accordingly.

4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of
Rule 80.5.

5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival
is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

3RD FLOOR, 16-18 GREAT TITCHFIELD STREET, LONDON W1P 7FB
TELEPHONE 020-7637 9893 • TELEFAX 020-7637 5604
E-MAIL consulco@consulco.demon.co.uk

80 79

El suscrito Cónsul General de Colombia en Londres, vistos los documentos presentados ante este Despacho,

CERTIFICA

Que, **J.B. HODGSON**, Notario Público de Macclesfield, Cheshire, Inglaterra, legalizó la firma del documento precedente y su firma se encuentra certificada por **J. GARBRAH**, Oficial de del Ministerio de Relaciones Exteriores Británico, firma que se encuentra registrada en este Consulado General.

Que, **AstraZeneca AB**, es una Sociedad constituida, organizada y existente en Sodertalje, Suecia, y que cumple con su objeto social de acuerdo con las leyes de ese país.

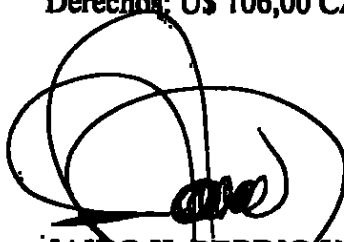
Que, **DAVID ERIC GILES**, en su calidad de Representante Legal de la mencionada Sociedad, debidamente autorizado otorga el documento precedente y su firma se encuentra legalizada por **J.B. HODGSON**, Notario Público de Macclesfield, Cheshire, Inglaterra, Gran Bretaña.

El Cónsul General no asume responsabilidad por el contenido del mencionado documento.

Dado en Londres, Inglaterra, Gran Bretaña, a los quince (15) días del mes de Noviembre de dos mil (2000).

Certificación No.11 /1722

Derechos: US\$ 106,00 CANCELADOS


JAIR H. BERRIO VILLARREAL
Cónsul General



BRIGARD & CASTRO

SANTAFE DE BOGOTA - COLOMBIA

SA 80

PODER

Yo (nosotró) ASTRAZENECA AB

Domiciliado(s) en: S-151 85, Sodertälje,
SUECIA

Nombro(amos) a: RAMIRO CASTRO DUQUE y/o HECTOR GOMEZ MEJIA, de Santafé de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseññas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: RAMIRO CASTRO DUQUE y/o HECTOR GOMEZ MEJIA, domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 18-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de de 20

Firma

Nombre
Cargo

HUGO NAVARRO ALVAREZ
(RAMIRO) TOP E. INTERPRETE

Granted and signed in

This 10 NOV 2000 day of 20

Signature

Name
Title

DAVID ERIC GILES
DIRECTOR IP SERVICES

POWER OF ATTORNEY

I (We) ASTRAZENECA AB

Domicled in: S-151 85, Sodertälje
SWEDEN

Hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or HECTOR GOMEZ MEJIA, of Santafé de Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetable varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; penal demands, actions of indemnities for damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures; and in other actions or similar proceedings.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any other steps that they may deem pertinent to the protection of my (our) interest(s) with all the

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power, in whole or in part and to revoke substitutions at the same time I (We) hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or HECTOR GOMEZ MEJIA, domiciled in Carrera 7 No. 18-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

MACCLESFIELD, CHESHIRE
ENGLAND

DAVID ERIC GILES
DIRECTOR IP SERVICES

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy de de
Personalmente compareció ante mí

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él es

De ASTRAZENECA AB

Sociedad legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y representación de la expresada compañía, el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante.

Notario Público (sello)

CERTIFICADO NOTARIAL PERSONA NATURAL

Hoy de de
compareció(eron) ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)

LEGALIZACIÓN ANTE CONSUL COLOMBIANO
ES REQUERIDA

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 10 day of November of 2000
Personally appeared before me

DAVID ERIC GILES
to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the

DIRECTOR IP SERVICES

of ASTRAZENECA AB

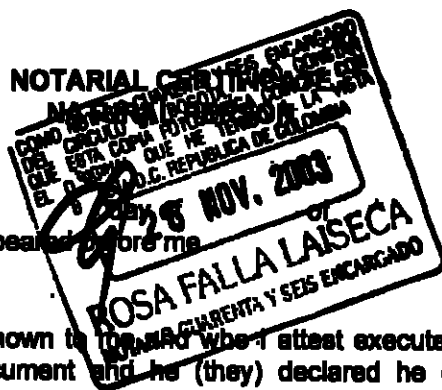
Which is legally constituted for a term not yet expired, that deponent is authorized by said Company to confer this Power of Attorney: that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

State of SWEDEN
under date of 3RD JANUARY 2000

and that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative.

Notary Public (Seal)



On this
personally appeared before me

who is(are) known to me and who attest executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grant(s) the document for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public (Seal)

LEGALIZATION BEFORE COLOMBIAN CONSUL
IS REQUIRED

83 82

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

No **D644894**

Date **14 November, 2000**

This document bears
the signature / seal of **J B Hodgson**

HUGO ALVAREZ
IRADU
INTERPRETE OFICIAL
Dec. 14 de Noviembre 1999

Acting in the capacity of **Notary Public**

Signed by **J. Garbrah**



[Handwritten signature]

For Her Majesty's Secretary of State
For Foreign and Commonwealth Affairs

NOTARIO PUBLICO Y SES ENCARGADO
DEL OFICIO DE NOTARIADO PUBLICO
QUE SE EJERCE EN LA CIUDAD DE LIMA
EL 26 NOV. 2003
ROSA FALLA LAISECA
NOTARIO PUBLICO Y SES ENCARGADO

83

TRADUCCION OFICIAL No. 492/2000 de las legalizaciones que se encuentran a continuación de un Poder otorgado ASTRAZENECA AB, una compañía domiciliada en S-161 85. Sodertälje, SUECIA al doctor RAMIRO CASTRO y HECTOR GOMEZ, Santafé de Bogotá, D.C., Colombia, del Inglés al español, las cuales para su identificación se sella con el Sello del Traductor al mismo tiempo que la presente.-

++++
ANEXOS: El Poder arriba mencionado, Certificación Notarial, Certificación por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad Para los Asuntos de la Comunidad y el Extranjero en Londres, Inglaterra, Certificación del Consulado General de Colombia en Londres, Inglaterra, Autenticación por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.-

++++

**Firma ilegible (Firmado)
Notario Público
BELLO NOTARIAL EN RELIEVE.**

++++

REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

No. D644894

Fecha...14 de Noviembre del año 2000.....

Este documento porta

la firma/sello de J. B. Hodgson

actuando en la capacidad de

Notario Público

.....

Firmado por. J. Garbrah

Firma ilegible (firmado)

**HUGO NAVARRO ALVAREZ
TRADUCTOR E. INTERPRETE OFICIAL
Dec. 1876 Minijudicial 1997**



Por el Secretario de Estado Principal de
Su Majestad para los Asuntos de la
Comunidad y el Extranjero.

SELLO EN RELIEVE.

**HAY SELLO DE LA COMUNIDAD
Y EL EXTRANJERO EN LONDRES,
INGLATERRA.**

++++
EN ESPAÑOL: La Certificación del Consulado General de Colombia
en Londres, Inglaterra bajo el Número de Certificación 11/1722 de
fecha 15 de Noviembre del año 2000; Autenticación Hecha por el
Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el Número
481834 de fecha 29 de Noviembre del año 2000.

(Pagados Derechos por valor de \$106.00 Dólares)

++++
**ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DE LOS DOCUMENTOS
ADJUNTOS.**


HUGO NAVARRO ALVAREZ
TRADUCTOR E. INTERPRETE OFICIAL
Res. 1876 Minjusticia 1999

**Resolución Número 1876 del Ministerio de Justicia
Fecha: 4 de Diciembre del año 2000.**



PETITORIO

AS: 92.892

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

03 112112 00

REGISTRO DE PATENTES Y MARCAS
Administración de Patentes y Marcas
Fecha (GUB): 2003-12-23 16:53:10
Evento : 011 INI-GRUPO 1/4 PAS-NOVI 411 PAS-NOVI
Deposición: 2003 DIVISION DE MARCAS LOCALES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

FECHA CAD 23-12-2003 PCT EXPEDIENTE 03-112112

FECHA ENTRADA EN FASE NACIONAL 01-01-2004

1

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☐ Capítulo I.☒ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: ASTRAZENECA AB

Dirección: S-151 85 Sodertälje, Suecia

Nacionalidad o Domicilio: Suecia

Lugar de Constitución: Suecia

Teléfono: Fax:

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: RAMIRO CASTRO DUQUE

Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9

Teléfono: 380-2200 Fax: 380-2700

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 170.322 TP 1003

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Peter Öhrman

Dirección: AstraZeneca AB, R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, SE

Nacionalidad o Domicilio: Suecia

5 PCT (88)

Solicitud Internacional No. PCT/SE02/01037 Fecha 30-05-2002

Publicación Internacional No. WO 02/096453 A1 Fecha 05-12-2002

6

Título (54): UNA COMBINACIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UNO CUALQUIERA DE
ÁCIDO (S)-2-ETOXI-3-(4-(2-(4-METANOSULFONIL OXIFENIL) ETOXIFENIL) PROPANOICO O
ÁCIDO 3-(4-(2-(4-TERC-BUTOXI CARBONIL-AMINOFENIL) ETOXIFENIL)-(S)-2-ETOXI PROPANOICO
E INSULINA

7 Clasificación Internacional (51) A61K 31/325, 31/19, 38/28

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐(33) País de
Origen

SE

(32) Fecha

01-08-2001

(31) Número de Solicitud

0101981-9

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

2020-F08 (01-11-15)

37
38
4A

REIVINDICACIONES

- 1 Una combinación farmacéutica que comprende uno cualquiera de ácido (S)-2-etoxi-3-[4-(2-{4-metanosulfoniloxifenil}etoxi)fenil] propanoico o 3-{4-[2-(4-*tert*-butoxicarbonilaminofenil)etoxi]fenil}-(S)-2-etoxi propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y solvatos cualesquiera de uno cualquiera de los mismos e insulina.
- 2 Una combinación farmacéutica que comprende ácido (S)-2-etoxi-3-[4-(2-{4-metano-sulfoniloxifenil}etoxi)fenil] propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvatos de uno cualquiera de los mismos e insulina.
3. Una combinación farmacéutica que comprende ácido 3-{4-[2-(4-*tert*-butoxicarbonilaminofenil)etoxi]fenil}-(S)-2-etoxi propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y solvatos cualesquiera de uno cualquiera de los mismos e insulina.
4. Un método de tratar o prevenir diabetes que comprende administrar a un paciente necesitado de ello una cantidad efectiva de una combinación farmacéutica como se define en una de las reivindicaciones 1, 2 ó 3.
5. Un método de tratar el síndrome de resistencia a la insulina que comprende administrar a un paciente necesitado de ello una cantidad efectiva de una combinación farmacéutica como se define en una de las reivindicaciones 1, 2 ó 3.
6. Un kit de partes que comprende
 - (i) un recipiente que contiene uno cualquiera de ácido (S)-2-etoxi-3-[4-(2-{4-metanosulfoniloxifenil}etoxi)fenil] propanoico o ácido 3-{4-[2-



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
RAMIRO CASTRO DUQUE
Apoderado
ASTRAZENECA AB

Oficio N° 01178

ASUNTO:	Radicación N°	03-112112
	Solicitud Internacional	PCT/SE2002/01037
	Fecha inicio fase nacional	01/01/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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

□ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

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

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


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 30 ENE 2004

202056