

QF-

✓

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

RE
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21 EXPEDIENTE No

03-112113

54 TITULO

UNA COMBINACION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE UNO CUALQUIERA DE ACIDO

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

3-(4-(2-(4-TERTBUTOXI CARBONIL) AMINOFENIL) ETOXI)FENIL)-(S)-2-ETOXI PROPANOICO Y

UNA SULFONILUREA

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K31/64

71 SOLICITANTE

ASTRAZENECA AB

DOMICILIO

SODERTALJE SUECIA

74 APODERADO

RAMIRO CASTRO DUQUE

22 SANTAFE DE BOGOTA, D C

AF

PETITORIO

AS: 92.893

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

03 112113 00

SEPTIEMBRE 1 13:00:00
ASISTENTE : 04117114 00000000
Fecha (GMT): 2004-12-24 16:54:07
Usuario : 011 001-0011-01 4/4 1-000 000: 411 000-10-000: 00
Superusuario: 2000 DIVISION DE REGISTRO (30-00:0000)

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 Ohman

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

Nacionalidad o Domicilio: Suecia

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE02/01036

Fecha 30-05-2002

Publicación Internacional No. WO 02/100413 A1

Fecha 19-12-2002

7

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-TERTBUTOXI CARBONIL AMINOFENIL)ETOXI]FENIL]-(S)-2-ETOXI PROPANOICO Y UNA SULFONILUREA

7

Clasificación Internacional (51) A61K31/64

8

Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33) País de
Origen

SE

(32) Fecha

01-06-2001

(31) Número de Solicitud

0101982-7

9

Comprobante de pago No. 03-84.435

Fecha 23-12-2003

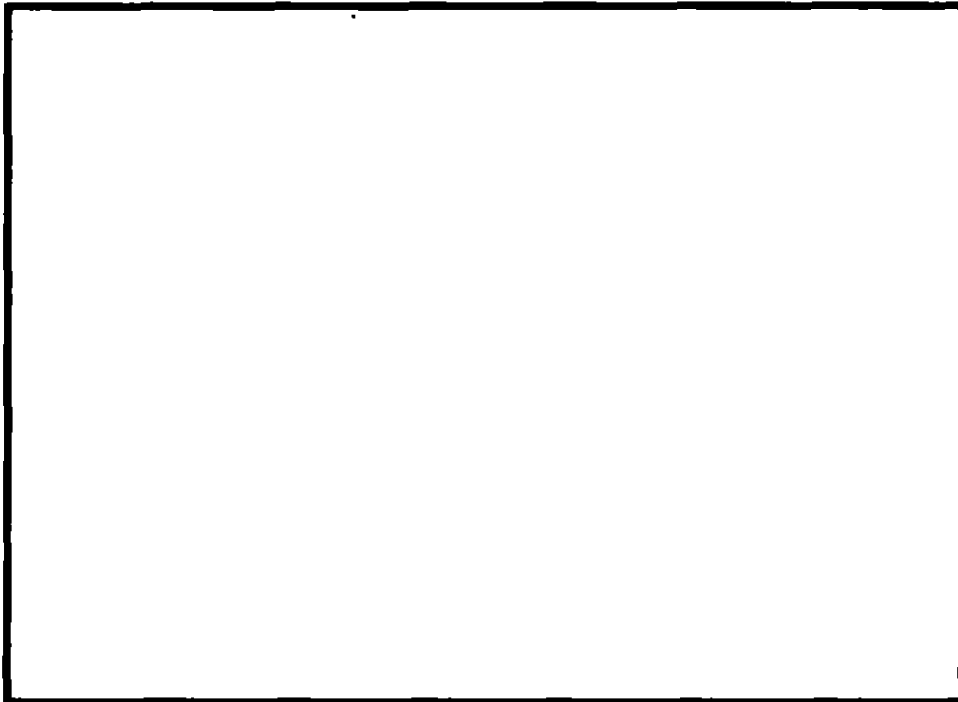
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

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.

SEPTIEMBRE Y OCTUBRE
Nº de PAGO : 00000000
Fecha (AÑO): 2003-11-19
Tramite : 011 MC-0011-MI A/P FOLIO NÚMERO 411 PAS-0011-MI
Depositaría: POPO DIVISION DE NUEVAS INICIATIVAS.

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 84,435
FECHA : NOVIEMBRE 19 DE 2003

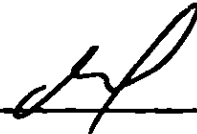
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	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
19 December 2002 (19.12.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/100413 A1(51) International Patent Classification: A61K 31/64,
31/325, 31/19, A61P 3/10, 5/50SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) International Application Number: PCT/SE02/01036

(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).

(22) International Filing Date: 30 May 2002 (30.05.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Date: 0101982-7 1 June 2001 (01.06.2001) SE

(71) Applicant (for all designated States except US): AS-
TRAZENECA 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) Agent: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY; As-
traZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, 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, SI, SG,

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(i)) 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 "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: A PHARMACEUTICAL COMBINATION COMPRISING EITHER (S)-2-ETHOXY-3-[4-(2-[4-METHANE
SULFONYL OXYPHENYL] ETHOXY) PHENYL] PROPANOIC ACID OR 3-[4-[2-(4-TERT-BUTOXY CARBONYL
AMINOPHENYL) ETHOXY] PHENYL]-(S)-2-ETHOXY PROPANOIC ACID AND A SULONYLUREA(57) Abstract: A pharmaceutical combination comprising either (S)-2-ethoxy-3-[4-(2-[4-methanesulfonyl-
oxyphenyl]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 any solvates of either thereof and a sulfonylurea.

WO 02/100413 A1

(54) Title: A PHARMACEUTICAL COMBINATION COMPRISING EITHER (S)-2-ETHOXY-3- [4-(2-[4-METHANE SULFONYL OXYPHENYL] ETHOXY) PHENYL] PROPANOIC ACID OR 3-[4-[2-(4-TERT- BUTOXY CARBONYL AMINOPHENYL) ETHOXY] PHENYL] -(S)-2-ETHOXY PROPANOIC ACID AND A SULONYLUREA

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 a sulfonylurea drug, 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, in the USA 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. 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).

It has been estimated that approximately 80% of type 2 diabetics are obese and/or have other co-morbidities of the IRS including: 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 complications associated with IRS. These activities have lead to the introduction of the thiazolidinedione (TZD) class of insulin sensitisers that restored the insulin sensitivity leading to improved glycemic control and lower HbA1c levels and to some degree also improved the dyslipidaemia.

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. 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 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 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 gamma PPAR may have additional benefits in reducing diabetic co-morbidities, particularly the dyslipidaemia typical of type 2 diabetes. Such agents may be useful in the treatment of type 2 diabetes, the IRS, dyslipidemia and in reducing risk of cardiovascular disease.

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 a sulfonylurea.

It will be apparent that the combination of the invention may be used alongside other additional existing therapies for the treatment of type 2 diabetes and its associated complications, these include insulin (synthetic insulin analogues, amylin) and 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. An example of an alpha-glucosidase inhibitor is acarbose. An example of a prandial glucose regulator is repaglinide. In addition the combination of the invention may be used in conjunction with a PPAR modulating agent. PPAR modulating agents include but are not limited to thiazolidine-2,4-diones for example troglitazone, ciglitazone, rosiglitazone and pioglitazone. Therefore the present invention includes administration of a

combination of the present invention in conjunction with one, two or more existing therapies described in this paragraph.

In another aspect the the present invention comprises a pharmaceutical combination

5 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 one of the following:

- 1) prandial glucose regulators for example meglitinides e.g. repaglinide or nateglinide; or
- 10 2) alpha-glucosidase inhibitors for example acarbose, voglibose or miglitol or
- 3) a PPAR modulating agent.

The agents 1, 2 or 3 may replace the sulfonylurea in any aspects of the invention described herein for example combinations, compositions, kits of parts, methods of treatment, methods of manufacture, combination products etc.. In addition the combinations of either
15 (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 with either 1, 2 or 3 may be further combined with additional existing therapies for the treatment of type 2 diabetes and its associated complications, these include insulin (synthetic insulin
20 analogues, amylin) and 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. An example of an alpha-glucosidase inhibitor is acarbose. An example of a prandial glucose regulator is repaglinide or nateglinide. In addition the combination of the invention may be used in conjunction with a thiazolidine-
25 2,4-dione for example troglitazone, ciglitazone, rosiglitazone and pioglitazone. The doses of the other existing therapies for the treatment of type 2 diabetes and its associated complications, and in particular of the agents 1, 2 or 3 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
30 the benefits derived from the combination.

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

10

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 a solvates of either thereof and a sulfonylurea;

15

(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 a solvates of either thereof and a sulfonylurea.

20

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.

25

Therefore, in a further aspect the present invention provides a pharmaceutical composition comprising a pharmaceutical combination as described hereinabove together with a pharmaceutically acceptable carrier and/or diluent.

30

Independent aspects of the present invention include a pharmaceutical composition comprising (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 a solvates of either and a sulfonylurea with a pharmaceutically acceptable carrier and/or diluent.

Suitably the sulfonylurea is selected from one or more of the following: glimepiride, glibenclamide (glyburide), gliclazide, glipizide, gliquidone, chlorpropamide, tolbutamide, acetohexamide, glycopyramide, carbutamide, glibonuride, glisoxepid, glybuthiazole, glibuzole, glyhexamide, glymidine, glypinamide, phenbutamide, tolcyclamide and tolazamide. Preferably the sulfonylurea is glimepiride or glibenclamide (glyburide). More preferably the sulfonylurea is glimepiride.

The compositions of the invention 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, intraabdominal (is used in peritoneal dialysis as an example) dosing or as a suppository for rectal dosing).

The compositions of the invention 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.

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.

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.

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 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.

5 Additional excipients such as sweetening, flavouring and colouring agents, may also be present.

The pharmaceutical compositions of the invention may also be in the form of oil-in-water emulsions. The oily phase may be a vegetable oil, such as olive oil or arachis oil, or a

10 mineral oil, such as for example liquid paraffin or a mixture of any of these. Suitable emulsifying agents may be, for example, naturally-occurring gums such as gum acacia or gum tragacanth, naturally-occurring phosphatides such as soya bean, lecithin, an esters or partial esters derived from fatty acids and hexitol anhydrides (for example sorbitan monooleate) and condensation products of the said partial esters with ethylene oxide such

15 as polyoxyethylene sorbitan monooleate. The emulsions may also contain sweetening, flavouring and preservative agents.

Syrups and elixirs may be formulated with sweetening agents such as glycerol, propylene glycol, sorbitol, aspartame or sucrose, and may also contain a demulcent, preservative,

20 flavouring and/or colouring agent.

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

25 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

30 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.

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.

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.

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.

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.

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 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

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 a pharmaceutical combination of the present invention will naturally vary according to the nature and severity of the conditions, the age and sex of the animal or patient and the route of administration, according to well known principles of medicine. In particular, pharmaceutical combinations of the present invention and compositions containing them will be used in the treatment of diabetes, dyslipidaemia related to insulin resistance and IRS, and to prevent the development of type 2 diabetes.

The size of the dose for therapeutic or prophylactic purposes will naturally vary according to the nature and severity of the conditions, the 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 1mg, 2 mg, 3mg, 4mg or 5mg, is used for (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. For the sulfonylurea a dose of 0.5mg to 1000 mg per day, depending on the sulfonylurea used. For example, chlorpropamide is normally given in hundreds of mg per day, glibenclamide in the range of 1.75 to 15 mg (preferably 1.75 to 10mg), and glimepiride in the range of 1-4 mg per day.

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 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:

(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 a sulfonylurea

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

Another aspect of the invention relates to kits of parts comprising:

10 (i) a pharmaceutical formulation 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 in admixture with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier; and

15 (ii) a pharmaceutical formulation containing a sulfonylurea, in admixture with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier;
wherein the propanoic acids and the sulfonylurea 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 (i), as defined above, into association with a component (ii), as defined above, thus rendering the two components suitable for administration in conjunction with each other.

25 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
30 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

16
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.

5 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-
10 acceptable salt thereof and a sulfonyl urea, 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:

15 (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
20 (b) a pharmaceutical formulation including a sulfonyl urea 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.

25 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.

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:

(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

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/or more than one formulation including an appropriate quantity/dose of a sulfonylurea (1) in order to provide for repeat dosing. If more than one formulation (comprising either active compound) is present, such 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*-butoxycarbonylamino)phenyl]-ethoxy]phenyl)-(S)-2-ethoxy propanoic acid, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof or a sulfonyl urea, chemical composition and/or physical form.

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

18
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*-butoxycarbonylamino)phenyl]-ethoxy]phenyl]-(S)-2-ethoxy propanoic acid.

5

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

10

Alternatively a 26-Week Randomized, Double-Blind, Multicenter, Placebo-Controlled Study is carried out to evaluate the efficacy of a test compound of the invention when added to the therapy of patients with Type 2 Diabetes Mellitus which is poorly controlled by sulfonylurea alone. Three doses of test compound are compared to placebo. Improvements in glycemic control and dyslipidemia are evaluated in patients with type 2 diabetes mellitus who remain poorly controlled (i.e., Fasting Plasma Glucose Levels (FPG) in the range 126-240 mg/dL) on sulfonylurea therapy plus diet/exercise during the placebo run-in period. Suitably the number of patients treated is in the range of 100 to 500.

15

The study consists of a screening period (≥ 2 weeks), a glyburide titration period (≤ 4 weeks), a placebo plus glyburide run-in period (4 weeks, single-blind, glyburide plus placebo plus diet/exercise), a treatment period (26 weeks, double blind), and a follow-up period (3 weeks). All oral antidiabetic medications other than glyburide monotherapy are required to be discontinued at the initial screening visit. During the glyburide titration period, patients will be titrated to optimal effect, taking into account fasting plasma

20

25

30

glucose and safety/tolerability. However, in order to be eligible to continue in the study, patients must be titrated to at least 10 mg glyburide per day. Patients will then enter the placebo run-in period; patients with FPG ≥ 126 mg/dL and ≤ 240 mg/dL during the placebo run-in visits are eligible to enter the treatment period. 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.

10 Inclusion Criteria

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

Have been diagnosed with type 2 diabetes mellitus (fasting plasma glucose ≥ 126 mg/dl).

Patients are eligible if they have been treated with a single or multiple oral agents;

15 however, all oral antidiabetic medications other than glyburide monotherapy are required to be discontinued at the initial screening. Patients are required to have a fasting plasma glucose level of ≥ 126 mg/dL and ≤ 240 mg/dL during the placebo plus glyburide run-in period:

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

20 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 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)

Exclusion Criteria

30

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

2X 20

Be a diabetic patient previously drug naïve, or treated with chronic insulin therapy or a thiazolidinedione (TZD; glitazone) within 6 months of screening. Patients treated with metformin, a sulfonylurea, a meglitinide, or an alpha glucosidase inhibitor are eligible for enrollment; however, their antidiabetic medications (other than sulfonylurea) 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

Have uncontrolled hypertension (mean systolic blood pressure $\geq$ 170 mm Hg or mean diastolic blood pressure $\geq$ 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.

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 $\geq$ 3 months prior to the screening visit.

Have a body mass index (BMI) > 40 kg/m² at screening

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 $\geq$ 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 mg/dL at any time during the screening or placebo run-in period

Have a hemoglobinopathy or anemia defined as Hgb < 11 g/dL for males and <10 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

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 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

The effect of the test compound in combination with a sulfonylurea on glycemic control is determined by the mean change from baseline in HbA1c compared to sulfonylurea alone.

In addition the mean change from baseline in the sulfonylurea + test compound groups with the sulfonylurea + placebo groups in the following parameters is be compared:

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 are 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

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

Patients will receive sulfonylurea as background therapy in an open label fashion. For each background therapy, three doses of test compound will be used: two top doses and
10 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.

- 15 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 sulfonylurea;
improvement in lipid profile compared to baseline and compared to placebo for a combination of the test compound with sulfonylurea;
20 most patients are "responders" for glycemic and triglyceride control in combination with sulfonylurea;
most patients will achieve target goals for glycemic and lipid control in combination with sulfonylurea;
for the test compound in combination with sulfonylurea, effective glycemic and lipid
25 control regardless of baseline BMI, age, gender, race, or severity of disease; no clinically relevant increases in weight.

It is also expected that statistical analysis of the above results will demonstrate that the combination of the test compound and a sulfonylurea has a synergistic effect on one or
30 more of the physiological responses measured.

28 23

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*-butoxycarbonylaminophenyl)ethoxy]phenyl]-(S)-2-ethoxy propanoic acid, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof and any solvates of either thereof and a sulfonylurea.
2. A pharmaceutical composition comprising (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 a solvates of either and a sulfonylurea with a pharmaceutically acceptable carrier and/or diluent.
3. 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 claim 1.
4. 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 claim 1.
5. A kit of parts comprising:
 - (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 a sulfonylureaand instructions for the sequential, separate or simultaneous administration of one of the propanoic acids and the sulfonylurea to a patient for which such administration is necessary or advantageous.

6. A kit of parts comprising:

(i) a pharmaceutical formulation 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-
5 acceptable salt thereof in admixture with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier; and

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

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

7. A combined preparation 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-
15 acceptable salt thereof and a sulfonylurea, in admixture with a pharmaceutically-acceptable adjuvant, diluent or carrier; and

(2) a kit of parts comprising components:

20 (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

25 (b) a pharmaceutical formulation including a sulfonyl urea 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.

8. 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.
9. A method according to claim 8 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 use in conjunction with each other in combination therapy.
10. 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 components.
11. A kit of parts according to any one of claims 5, 6 or 10 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, and/or more than one formulation including an appropriate quantity/dose of a sulfonylurea (1) in order to provide for repeat dosing.
12. A pharmaceutical combination according to claim 1, or a pharmaceutical composition according to claim 2, or a method according to any one of claims 3, 4, 8 or 9 or a kit of parts according to any one of claims 5, 6, 10 or 11 or a combination product according to claim 7 wherein the sulfonylurea is selected from one or more of the following: glyburide, glimepiride, glibenclamide, gliclazide, glipizide, gliquidone, chlorpropamide, tolbutamide, acetohexamide, glycopyramide, carbutamide, glibonuride, glisoxepid,

glybuthiazole, glibuzole, glyhexamide, glymidine, glypinamide, phenbutamide, tolclamide and tolazamide.

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

(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
19 de diciembre de 2002 (19.12.2002)

(10) Número Internacional de Publicación

PTC

WO 02/100413 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K 31/84,
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/SE02/01036

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

(25) Idioma de Presentación: inglés

(26) Idioma de Publicación: inglés

(84) Países destinatarios (regional): 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)

(30) Datos relativos a la Prioridad:
0101982-7 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, S-431 83 Mölndal (SE).

(74) Agente: 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 Y UNA SULFONILUREA

(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-butoxi carbonil-aminofenil) etoxi) fenil]-(S)-2-etoxi propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y cualesquiera solvatos de uno cualquiera de los mismos y una sulfonilurea.

WO 02/100413 A1

(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-TERTBUTOXI CARBONIL AMINOFENIL) ETOXI] FENIL}-(s)-2-ETOXI PROPANOICO Y UNA SULFONILUREA

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 a 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 farmacéuticas novedosas, junto 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 de insulina 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, en los Estados Unidos era la 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 tienen diabetes mellitus, 90-95% tienen 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. Se ha reducido el umbral de diagnóstico (FPG > 126mg/dl), 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).

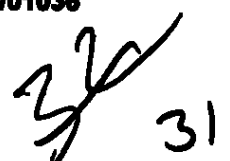
Aparte de síntomas agudos, a menudo benignos, las personas con diabetes tipo 2 se encuentran también en riesgo considerable de desarrollar complicaciones a largo plazo de la enfermedad. Éstos incluyen un riesgo 4-5 veces más alto, (comparados con personas no diabéticas), de desarrollar enfermedad macrovascular 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 80% de las personas con diabetes tipo 2 son obesas y/o tienen otras co-morbilidades del IRS incluyendo:

3X 30

dislipidemia, hiperinsulinemia, presión sanguínea arterial elevada, uricemia y una 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 en 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 restauraron la sensibilidad a la insulina llevando a un control glicérico mejorado y a menores niveles de HbA1c y, en cierto grado, mejoraron también la dislipidemia.

Aunque durante muchas décadas se ha reconocido la compleja interacción entre lípidos y carbohidratos como combustibles metabólicos, sólo ha sido recientemente que los investigadores y médicos han comenzado a centrarse en 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 físicoquímicas de partículas de VLDL-TG tienen como resultado velocidades 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 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-morbididades diabéticas, particularmente la dislipidemia típica de diabetes tipo 2. Tales agentes pueden ser útiles en el tratamiento de diabetes tipo 2, el IRS, dislipidemia y en reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular.

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 solvatos cualesquiera de uno cualquiera de los mismos y una sulfonilurea.

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 insulina (análogos sintéticos de insulina, amilina) y antihiper glucémicos orales (éstos se dividen en tres clases fármaco - biguanidas, reguladores de glucosa prandial e inhibidores de alfa-glucosidasa). Un ejemplo de una

33 32

biguanida es metformina. Un ejemplo de un inhibidor de alfa-glucosidasa es acarbosa. Un ejemplo de regulador de glucosa prandial es repaglinida. Además, la combinación de la invención puede usarse en conjunción con un 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. 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.

En otro aspecto la presente invención incluye 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 cualquiera de los dos y uno de los siguientes:

- 1) reguladores de glucosa prandial por ejemplo meglitinidas por ejemplo repaglinida o nateglinida; o
- 2) inhibidores de alfa-glucosidasa por ejemplo acarbosa, voglibosa o miglitol o
- 3) un agente modulador de PPAR.

Los agentes 1, 2 ó 3 pueden reemplazar la sulfonilurea en cualesquiera aspectos de la invención descritos aquí, por ejemplo combinaciones, composiciones, kits de partes, métodos de tratamiento, métodos de manufactura, productos de combinación etc. Adicionalmente las combinaciones 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 y cualesquiera solvatos de cualquiera de los dos con 1, 2 ó 3 puede combinarse además con terapias adicionales existentes para el tratamiento de diabetes tipo 2 y

34 33

sus complicaciones asociadas, éstas incluyen insulina (análogos sintéticos de insulina, amilina) y antihiperlipérmicos orales (éstos se dividen en tres clases de fármaco - biguanidas, reguladores de glucosa prandial e inhibidores de alfa-glucosidasa). Un ejemplo de una biguanida es metformina. Un ejemplo de un inhibidor de alfa-glucosidasa es acarbosa. Un ejemplo de un regulador de glucosa prandial es repaglinida o nateglinida. Además la combinación de la invención puede utilizarse en conjunción con una tiazolidino-2,4-diona por ejemplo troglitazona, ciglitazona, rosiglitazona y pioglitazona. Las dosis de las demás terapias existentes para el tratamiento de diabetes tipo 2 y sus complicaciones asociadas, y en particular de los agentes 1, 2 ó 3 serán aquellas 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 usarse dosis más pequeñas como resultado de los beneficios derivados de la combinación.

En la presente invención puede usarse cualquier forma biológicamente activa o derivado de insulina. Por ejemplo puede emplearse insulina bovina, porcina, o humana biosintética o semisintética, o un derivado biológicamente activo de insulina humana ("insulina modificada"), por ejemplo que tiene ciertas sustituciones de aminoácido como se enseña por Brange y colaboradores 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.

En consecuencia, otros aspectos independientes de la presente invención

34

incluyen los siguientes:

(1) una combinación farmacéutica que comprende ácido (S)-2-etoxi-3-[4-(2-{4-metanosulfonil-oxifenil}etoxi)fenil] propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvatos de cualquiera de los mismos y una sulfonilurea;

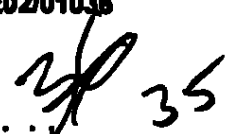
(2) una combinación farmacéutica que comprende o ácido 3-{4-[2-(4-*tert*-butoxicarbonilamino-fenil)etoxi]fenil}-(S)-2-etoxi propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvatos de cualquiera de los mismos y una sulfonilurea.

La 'combinación farmacéutica' puede lograrse dosificando cada fármaco componente de la combinación al paciente 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.

Aspectos independientes de la presente invención incluyen una composición farmacéutica que comprende 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 solvato de cualquiera de los dos y una sulfonilurea con un portador y/o diluyente farmacéuticamente aceptables.

Convenientemente la sulfonilurea se selecciona de uno o más de los



siguientes: glimepirida, glibenclamida (gliburida), gliclazida, glipizida, gliquidona, cloropropamida, tolbutamida, acetohexamida, glicopyramida, 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.

Las composiciones de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso oral (por ejemplo como tabletas, pastillas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos dispersables o gránulos, jarabes o elíxires), para uso local (por ejemplo como cremas, ungüentos, geles, o soluciones o suspensiones acuosas u oleosas), 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, intra-abdominal (se usa en diálisis peritoneal como un ejemplo) o como un supositorio administración rectal).

Las composiciones de la invención 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.

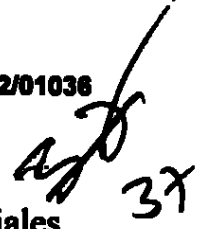
Excipientes apropiados farmacéuticamente aceptables para una formulación de tableta incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes tales como lactosa, carbonato de sodio, fosfato de calcio o carbonato de calcio, agentes granulantes y desintegrantes tales como almidón de maíz

3X 36

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 finamente pulverulenta 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 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 dispersables apropiados para preparación de una suspensión acuosa por la adición de agua contiene 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.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en la forma de emulsiones aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, tal como por ejemplo parafina líquida o una mezcla de cualquiera de éstos. Agentes emulsificantes apropiados pueden ser, por

15/38

ejemplo, gomas de ocurrencia natural tales como goma acacia o goma tragacanto, fosfatados de ocurrencia natural tales como soya, lecitina, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol (por ejemplo sorbitan monooleato) y productos de condensación de los dichos ésteres parciales con óxido de etileno tal como polioxietilen sorbitan monooleato. Las emulsiones pueden contener además agentes edulcorantes, saborizantes y preservantes.

Jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes tales como glicerol, propilen glicol, sorbitol, aspartame o sucrosa, y pueden contener además un agente emoliente, preservante, saborizante y/o colorante.

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 de aplicación local, 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

UD
39

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 de, por ejemplo, 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 propulsores 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.

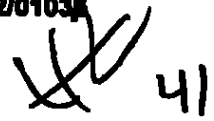
La cantidad de ingrediente activo que se combina con uno o más excipientes para producir una forma farmacéutica única variará necesariamente en función del anfitrión tratado y la vía particular de administración. Por ejemplo, una formulación prevista para administración oral a humanos contendrá generalmente, 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

4/40

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 de la presente invención 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 conocidos. En particular, combinaciones farmacéuticas de la presente invención y composiciones que las contienen se usarán en el tratamiento de diabetes, dislipidemia relacionada con resistencia a la insulina e IRS, y para prevenir el desarrollo de diabetes tipo 2.

El tamaño de la dosis para fines terapéuticos o profilácticos variará naturalmente de acuerdo con la naturaleza y gravedad de las condiciones, la edad y sexo del animal o paciente y la vía de administración, según principios de medicina bien 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. Para la sulfonilurea se usa una dosis de 0.5 mg a 1000 mg al día, dependiendo de la sulfonilurea empleada. Por ejemplo, cloropropamida se administra normalmente en cientos de mg al día, glibenclamida en el rango de 1.75 a 15 mg (preferiblemente 1.75 a 10



mg), y glimepirida en el rango de 1-4 mg al día.

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

43/42

aceptables;

en donde los ácidos propanoico y la sulfonilurea se proveen cada uno en una forma que es apropiada para administración en conjunción con el otro.

De acuerdo con una aspecto adicional de la invención, se provee un método de preparar un kit de partes como se define más arriba, método que comprende poner un componente (i), como se define más arriba, en asociación con un componente (ii), como se define más arriba, haciendo así los dos componentes apropiados para administración en conjunción uno con 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:

(1) una formulación farmacéutica que incluye uno cualquiera de ácido (S)-2-etoxi-3-[4-(2-{4-metanosulfoniloxifenil)etoxi)fenil] propanoico o

44 43

3-{4-[2-(4-*tert*-butoxicarbonilaminofenil)-etoxi]fenil}-(S)-2-etoxi propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y una sulfonilurea, 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-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 en mezcla con un coadyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptables; y

(b) una formulación farmacéutica que incluye una sulfonilurea 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 subsiguientemente en contacto para uso en conjunción uno con otro en terapia de combinación; o

(ii) empacarse y presentarse juntos como componentes separados de un

44

"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 una sulfonilurea (1) con el fin de permitir una administración 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 una sulfonilurea, 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 para la sulfonilurea, 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 los sucesivos significa uno cualquiera de ácido (S)-2-etoxi-3-[4-(2-{4-metanosulfoniloxifenil}etoxi)-fenil] propanoico o ácido 3-{4-[2-(4-*tert*-

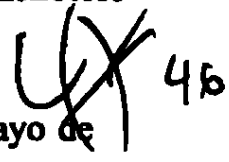
butoxicarbonilaminofenil)-etoxi]fenil}-(S)-2-etoxi propanoico.

45

Las ventajas de la presente invención son demostrables administrando a) control b) un compuesto de prueba c) una sulfonilurea y d) una combinación de un compuesto de prueba y una sulfonilurea; 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, Aleatorizado de 26 Semanas para evaluar la eficacia de un compuesto de prueba de la invención cuando se agrega a la terapia de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que se controla insuficientemente por sulfonilurea sola. Tres dosis de compuesto de prueba se comparan con placebo. Las mejoras en el control glicémico y dislipidemia se evalúan en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que permanecen insuficientemente controlados (es decir, Niveles de Glucosa Plasmática en Ayuno (FPG) en el rango 126-240 mg/dL) en terapia con sulfonilurea más dieta/ejercicio durante el período de ensayo del placebo. Convenientemente el número de pacientes tratados está en el rango de 100 a 500.

El estudio consta de un período de cribado (≥ 2 semanas), un período de



ajuste de la dosis de gliburida (≤ 4 semanas), un período de ensayo de placebo plus gliburida (4 semanas, simple ciego, gliburida 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 distintas de la monoterapia con gliburida se descontinúen en la visita de cribado inicial. Durante el período de ajuste de la dosis de la gliburida, 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, la dosis de los pacientes tiene que ajustarse a por lo menos 10 mg gliburida al día. Los pacientes ingresarán entonces al período de prueba del placebo; pacientes con $\text{FPG} \geq 126 \text{ mg/dL}$ y $\leq 240 \text{ mg/dL}$ durante las visitas de prueba del placebo son elegibles para ingresar al período de tratamiento. Los pacientes recibirán asesoría y modificación dietética, con reforzamiento a todo lo largo del período de tratamiento. Se exigirá que cualquier paciente con $\text{FPG} > 270 \text{ mg/dL}$ 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 $\geq 126 \text{ mg/dl}$). Los pacientes son elegibles si han sido tratados con agentes orales simples o múltiples; sin embargo, se exige que todas las medicaciones antidiabéticas orales distintas de la terapia con gliburida se descontinúen en la cribado inicial. Se exige que los pacientes tengan un nivel de glucosa plasmática en ayuno de $\geq 126 \text{ mg/dL}$ y $\leq 240 \text{ mg/dL}$ durante el período de prueba de placebo más

UX 47

gliburida.

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

Los pacientes femeninos tienen que ser post-menopáusicos (es decir, ≥ 6 meses sin un período menstrual), quirúrgicamente estériles, o estar 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-péptido 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)

Criterios de Exclusión

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

Ser un paciente diabético nunca medicado anteriormente, o tratado con terapia de insulina crónica o 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, sus medicaciones antidiabéticas (distintas de sulfonilurea) tienen que discontinuarse al momento de la 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

Vg 48

≥ 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

49

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 al cribado.

Resultados

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

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

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

SX 50

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;

Los pacientes recibirán la sulfonilurea como terapia de arte previo en una forma de etiqueta abierta. Para cada terapia de arte previo, se usarán tres dosis de compuesto de prueba: dos dosis máximas y una dosis inicial, administradas como una dosis diaria única para una duración de 26 semanas. Si se plantean inquietudes de seguridad cualesquiera con la dosis más alta durante los experimentos de 6 meses, entonces la segunda dosis máxima estará disponible para desarrollo continuado. Adicionalmente, se usará un placebo como comparador.

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 sulfonilurea;

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

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

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

para el compuesto de prueba en combinación con sulfonilurea, 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 y una sulfonilurea tiene un efecto sinérgico sobre una o más de las respuestas fisiológicas medidas.

3/52

REIVINDICACIONES

1. 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 solvatos cualesquiera de uno cualquiera de los mismos y una sulfonilurea.
2. Una composición farmacéutica que comprende ácido (S)-2-etoxi-3-[4-(2-{4-metano-sulfoniloxifenil}etoxi)fenil] propanoico o 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 y una sulfonilurea con un portador y/o diluyente farmacéuticamente aceptables.
3. 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 la reivindicación 1.
4. 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 la reivindicación 1.
5. 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-(4-*tert*-butoxicarbonilaminofenil)-etoxi]fenil}-(S)-2-etoxi propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y
 - (ii) un recipiente que contiene una sulfonilureae instrucciones para la administración secuencial, separada o simultánea

de uno de los ácidos propanoicos y la sulfonilurea a un paciente para el cual tal administración es necesaria o provechosa.

6. Un kit de partes que comprende:

(i) una formulación farmacéutica que contiene uno cualquiera de ácido (S)-2-etoxi-3-[4-(2-{4-metano-sulfoniloxifenil}etoxi)fenil] propanoico o 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 una sulfonilurea, en mezcla con un coadyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptables;

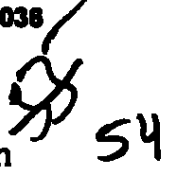
en donde los ácidos propanoicos y la sulfonilurea se proveen cada uno en una forma que es apropiada para la administración en conjunción con el otro.

7. Una preparación combinada 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 3-{4-[2-(4-*tert*-butoxicarbonil-aminofenil)-etoxi]fenil}-(S)-2-etoxi propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y una sulfonilurea, 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-metanosulfoniloxifenil}etoxi)fenil] propanoico o 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 una sulfonilurea 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.

8. 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 otro.

9. Un método de acuerdo con la reivindicación 8 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

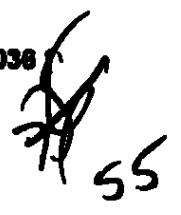
(ii) empacarse y presentarse juntas como componentes separados de un "paquete de combinación" para uso en conjunción uno con otro en terapia de combinación.

10. 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.

11. 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-oxi-fenil}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/o más de una formulación que incluye una cantidad/dosis apropiada de una



sulfonilurea (1) con el fin de proveer la administración repetida.

12. Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, o un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3, 4, 8 ó 9 o un kit de partes de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5, 6, 10 u 11 o un producto de combinación de acuerdo con la reivindicación 7 en donde la sulfonilurea se selecciona de una o más de las siguientes: gliburida, glimepirida, glibenclamida, gliclazida, glipizida, gliquidona, cloropropamida, tolbutamida, acetohexamida, glicopiramida, carbulamida, glibonurida, glisoxepida, glibutiazol, glibuzol, glihexamida, glimidina, glipinamida, fenbutamida, tolcilamida y tolazamida.

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

PATENT COOPERATION TREATY

AS: 92.893

Tm1
56
12 AUG 2003

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:		
AstraZeneca AB GLOBAL INTELLECTUAL S-151 85 Södertälje SUEDE		
PROPERTY CODE	DATE	NTD
ANKOM 08 AUG 2003		GLPS
DATA ENTERED		Date of mailing (day/month/year)
		06.08.2003

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Applicant's or agent's file reference 100392-1 WO		IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant ASTRAZENECA AB et al.	International application No. PCT/SE02/01036	International filing date (day/month/year) 30.05.2002
	Priority date (day/month/year) 01.06.2001	

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.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the International preliminary examining authority: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Morancho Alcalá, N Tel. +49 89 2399-7462
---	---



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

57

Applicant's or agent's file reference 100392-1 WO		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEAA/18)	
International application No. PCT/SE02/01036	International filing date (day/month/year) 30.05.2002	Priority date (day/month/year) 01.06.2001	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K31/84			
Applicant ASTRAZENECA AB et al.			
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 4 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 opinion 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 Rule 66.2(a)(II) 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		PCIDE DATE NTD	
		ANKOM 08 AUG 2003 GPS	
		DATA ENTERED FINAL CHECK	
Date of submission of the demand 19.12.2002		Date of completion of this report 06.08.2003	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Tlx 523656 epmu d Fax +49 89 2369 - 4465		Authorized Officer Smetankine, L Telephone No. +49 89 2369-8466 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/SE02/01036**

58

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

1-18 as originally filed

Claims, Numbers

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)).

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

6. Additional observations, if necessary:

68 59

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REP RT**

International application No. **PCT/SE02/01036**

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. 3,4

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 3,4 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

☐ 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.

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
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-13
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. **PCT/SE02/01036**

60

POINT III:

Claims 3,4 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

POINT V:

- 1) For the assessment of the present claims 3,4 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.
- 2) The subject - matter of claims 1-13 seem to be new.
- 3) Claim 13 is not clear because it refers to several types of claims - process, pharmaceutical combination...
- 4) The second compound listed in claim 1 is already known for the treatment of insulin resistance (see WO - A - 9962870 (1) - abstract) and WO - A - 0027401 (4) - see abstract), which described the use of sulfonylurea in the treatment of diabetes, thus the combination of (1) and (4) is obvious for a skilled person, thus claims 1-13 seem to lack inventive step.
- 5) WO - A - 9962872 (see abstract), described the use of 3-aryl - 2- hydroxypropionic acid derivatives in the treatment of insulin resistance and (4) - see abstract, described the use of sulfonylurea in the treatment of diabetes, thus claims 1-13 seem to lack inventive step in view of the combination of (2) and (4).

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

61

Remitente:

OFICINA ENCARGADA DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

A: Astrazeneca AB GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY S-151 85 Södertälje SUECIA
--

PCT

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

(Regla 71.1 PCT)

Fecha de envío <i>(Día/Mes/Año)</i> 06.08.2003	
No. de Expediente del Solicitante o Apoderado 100382-1 WO	COMUNICACIÓN IMPORTANTE
No. de Solicitud Internacional PCT/SE02/01036	Fecha Internacional de Presentación <i>(día/mes/año)</i> 30.05.2002
Fecha de Prioridad <i>(día/mes/año)</i> 01.06.2001	
Solicitante ASTRAZENECA AB et al.	

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

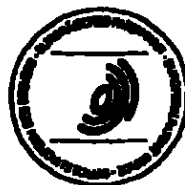
Para ingresar en la fase nacional el solicitante, dentro de los 30 meses a partir de la fecha de prioridad (o en algunas oficinas incluso después), tiene que realizar ante cada oficina seleccionada ciertos actos (entrega de traducciones y desembolso de honorarios nacionales) (Artículo 39 (1)) (véase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

Se llama la atención del solicitante al Artículo 33(5), que establece que los criterios de novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial descritos en Artículo 33(2) a (4) sirven meramente los propósitos del examen preliminar internacional y que "todo Estado Contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes para efectos de decidir si la invención reivindicada es patentable o no" (véase también Artículo 27 (5)). Los criterios adicionales pueden incluir, por ejemplo, exención de patentabilidad y los requerimientos, si se permite 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 2389 - 0 Tx.: 523858 apmu d Fax: +49 89 2389 - 4465	Empleado Autorizado Morancho Alcalne, N Tel.: +49 89 2389 - 7462
---	---



TRATADO SOBRE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

63 62

PCT

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo 38 y Regla 70 PCT)

No. de Expediente del Solicitante o Apoderado 100392-1 WO	PROCEDIMIENTO POSTERIOR Véase comunicación sobre el envío del informe de examen preliminar internacional (Formulario PCT/IPEA/416)	
No. Solicitud Internacional PCT/SE02/01036	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 A61K31/64		
Solicitante ASTRAZENECA AB et al.		

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 **4** 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 807 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 Regla 68.2(a) (ii) 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 08.08.2003
Nombre y dirección postal de la Oficina Encargada del Examen Preliminar Internacional (IPEA)  Oficina Europea de Patentes D-80286 Munich Tel.: +49 89 2399 - 0 Tx.: 523856 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Empleado Autorizado Smetankine, L. Teléfono No. +49 89 2399 - 8466 

**INFORME DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No. PCT/SE02/01098

63

1. 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:

1-18 versión original

Reivindicaciones, No.:

1-13 versión original

2. En lo concerniente 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))

(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:

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No. PCT/SE02/01036

64

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. 3, 4.

porque:

- ☒ la aplicación internacional citada, o las reivindicaciones citadas Nos. 3,4 con posibilidad de aplicación industrial se refieren al asunto en cuestión que no requieren un examen preliminar Internacional (*especificar*):

Véase hoja separada

- ☐ 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.
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
Posibilidad de Aplicación Industrial (IA)	Si: Reivindicaciones 1-13 No: Reivindicaciones

2. Documentos y explicaciones

Véase hoja separada

65

PUNTO III:

Reivindicaciones 3, 4 se relacionan con el asunto que esta Autoridad considera que está cubierto por las disposiciones de Regla 67.1(iv) PCT. En consecuencia, no se formulará concepto con respecto a la posibilidad de aplicación industrial del asunto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) PCT).

PUNTO V:

- 1) Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 3, 4 en cuanto a la cuestión de si son aplicables industrialmente, no existen criterios unificados en los Estados 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.
- 2) El asunto de reivindicaciones 1-13 parece ser novedoso.
- 3) Reivindicación 13 no es clara porque se refiere a diferente tipo de reivindicaciones - proceso, combinación farmacéutica...
- 4) El segundo compuesto listado en reivindicación 1 ya se conoce para el tratamiento de resistencia a la insulina (véase WO - A - 9962870 (1) - extracto) y WO - A - 0027401 (4) – véase extracto), que describían el uso de sulfonilurea en el tratamiento de diabetes; por lo tanto la combinación de (1) y (4) es obvia para un experto en el arte; en consecuencia, las reivindicaciones 1-13 parecen carecer de actividad inventiva.
- 5) WO - A - 9962872 (véase extracto), describía el uso de derivados de ácido 3-aril-2- hidroxipropiónico en el tratamiento de resistencia a la insulina y (4) – véase extracto, describía el uso de sulfonilurea en el tratamiento de diabetes; por consiguiente, las reivindicaciones 1-13 parecen carecer de actividad inventiva en vista de la combinación de (2) y (4).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 02/01036

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: A61K 31/64, 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	Am J Med., Volume 108(6A), 2000, Matthew Riddle: "Combining Sulfonylureas and Other Oral Agents", page 15S - page 22S --	1-13

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

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

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 Neb11 Gecer/EO Telephone No. +46 8 782 25 00

68 67

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 02/01036

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WD 0027401 A1 (WARNER-LAMBERT COMPANY), 18 May 2000 (18.05.00) -----	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

06/07/02

International application No.

PCT/SE 02/01036

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE02/01036

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.: 3-4
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see next 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

7X 70
International application No.
PCT/SE02/01036

Claims 3-4 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.

06/07/02

PCT/SE 02/01036

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1998)

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION) - printed on 30.05.2002 07:55:20 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/RQ/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	100392-1 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)	ÖRMAN, 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 07:55:20 AM

100382-1 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 MZ 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 4.8(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.	

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION) - printed on 30.05.2002 07:55:20 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	0101982-7	
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	-	

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 (i)		ASTRAZENECA AB is entitled as employer of the inventor, ÖHMAN, Peter
VIII-2-1 (b)	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 07:55:20 AM

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	-
IX-2	Description	18	-
IX-3	Claims	4	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	28	
	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-18	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		
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	
------	--	--

25877

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 100392-1 WO		
International application No. PCT/SE02/01036	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 Mölndal S-431 83 Mölndal 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.		

Handwritten signature and number 78

Sheet No. ...

International application No.
PCT/SE02/01036

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:

280

Sheet No. .3

International application No.
PCT/SE02/01036

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:			For International Preliminary Examining Authority use only		
			received	not received	
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 (specify)	:	sheets	☐	☐

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 (specify):
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

81

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.

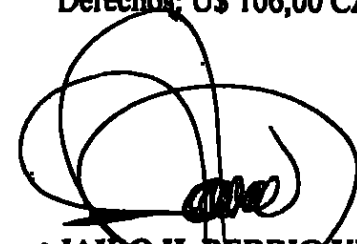
Que, **DAVID ERIC GILES**, en su calidad de Representante Legal de la mencionada Sociedad, debidamente autorizado otorga el documento precedente y su firma se encuentra legalizada por **J.B. HODGSON**, Notario Público de Macclesfield, Cheshire, Inglaterra, Gran Bretaña.

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


JAIRO H. BERRIO VILLARREAL
Cónsul General



BRIGARD & CASTRO

SANTAFE DE BOGOTA - COLOMBIA

PODER

Yo (nosotro) 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 enseñas, 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 desistír 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 mí (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistír, 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. 18-58 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 ALVARO
(RAMIRO) 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

Domiciled 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 that they may deem pertinent to the interests (our) interest(s) with all the powers and authorities that they may deem necessary.

This power includes the faculty to ratify or confirm deeds, 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. 18-58, 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

CERTIFICAD 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)

**LEGALIZACION 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 30 JANUARY 2000

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

Notary Public (Seal)

On this 26 day of NOV of 2003
personally appeared before me

who is(are) known to me and who I 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 C NSUL
IS REQUIRED**

34
48

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

No **D644894**

Date **14 November 2000**

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

HJH
18/11/00
Don. de
Ministerio 1900
ALVAREZ
INTERPRETE OFICIALE

Acting in the capacity of **Notary Public**

Signed by **J Garbrah**



[Handwritten signature]

For Her Majesty's Principal Secretary of State
For Foreign and Commonwealth Affairs
COMO NOTARIO ENCARGADO
DEL OFICIO DE NOTARIA
DE ESTA COPIA FOTOSTATICA
QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA
EL P. N. C. REPUBLICA DE COLOMBIA
26 NOV 2003
ROSA FALLA LAISECA
NOTARIO CURENTA Y SEIS ENCARGADO

9/35

TRADUCCION OFICIAL No 432/2000 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
SELLO 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
Res. 1876 MI Justice 1999



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 16 de Noviembre del año 2000, Autenticación Hasta 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. 1476 Minjusticia 1999

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



88
37

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

		USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	MODELO DE UTILIDAD	()	(X)
Indicacion de que se solicita la concesion de una patente		()	(X)
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud		()	(X)
Descripción de la invención		()	(X)
Dibujos de ser estos pertinentes		()	(X)
Comprobante de Pago de las tasas establecidas			
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()		
DISEÑO INDUSTRIAL ()			
Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial		()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud		()	()
Representacion gráfica y folografica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño		()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas		()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()		
ESQUEMA DE TRAZADO ()			
Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado		()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud		()	()
Representacion grafica del esquema de trazado		()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas		()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()		

Firma Responsable

Eduardo Navarillo

23-12-2003

Fecha

PETITORIO

AS: 92.893

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

03 112113 00

RECEPCIONADO Y CONFEJADO
ADICIONALES: 0.01/11.4 00000000
FECHA (IMP): 2004-12-23 16:34:07
TRANSITO: 011 MCI-MCI-MCI 4/4 PMS-MCI 411 MCI-MCI-MCI
DEPENDENCIA: 2000 DIVISION DE REGISTRO DE MARCAS

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

Fecha ENTRADA EN FASE NACIONAL : 01-01-04

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. 16-58 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 Ohman

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

Nacionalidad o Domicilio: Suecia

5 PCT (88)

Solicitud Internacional No. PCT/SE02/01036 Fecha 30-05-2002Publicación Internacional No. WO 02/100413 A1 Fecha 19-12-2002

7

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-TERTBUTOXI CARBONIL AMINOFENIL) ETOXIFENIL-(S)-2-ETOXI PROPANOICO Y UNA SULFONILUREA

7 Clasificación Internacional (51) A61K31/64

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐(33) País de
OrigenSE

(32) Fecha

01-06-2001

(31) Número de Solicitud

0101982-7

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



89

REIVINDICACIONES

1. 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 solvatos cualesquiera de uno cualquiera de los mismos y una sulfonilurea.



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Ramiro Castro Duque
Apoderado
Astrazeneca AB

Oficio N° 61323

ASUNTO:	Radicación N°	03 112113
	Solicitud Internacional	PCT/SE2002/01038
	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. 28-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 GESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 06 FEB. 2004.