



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. EXPEDIENTE No.

04-98754

54. TÍTULO

Combinacion de compuestos Organicos

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

AG 1K 31/64

71. SOLICITANTE

Novartis AG

DOMICILIO

Basilea, Suiza

74. APODERADO

Simona Escobar Uribe

22. BOGOTÁ, D. C.,

Septiembre / 2004

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

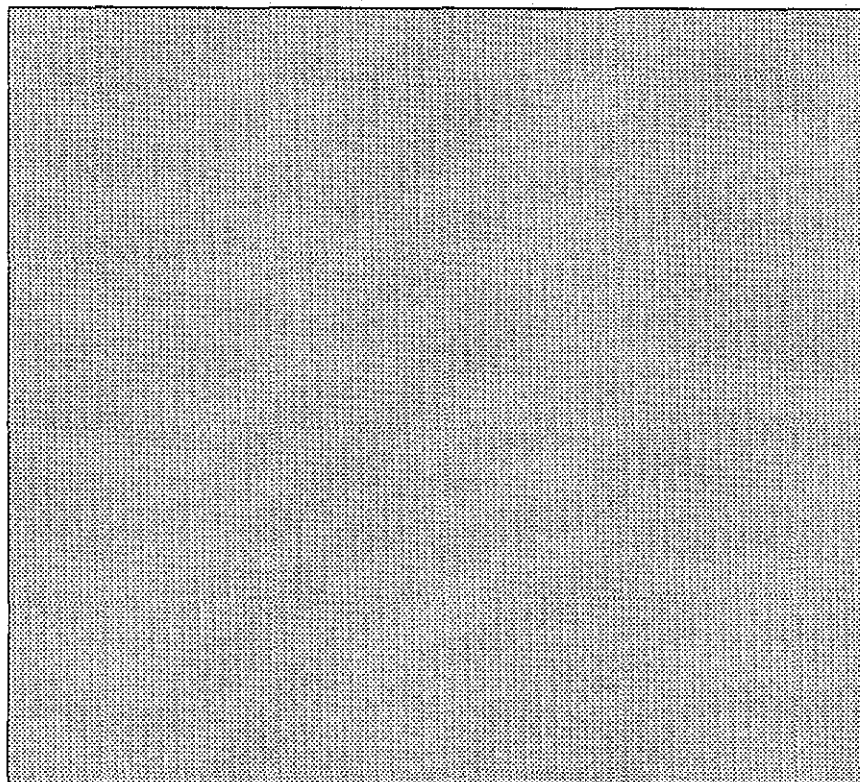
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04090754 00000000 Folios: 79
Fecha (AMD): 2004-10-04 16:31:00
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**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: NOVARTIS AG Dirección: Lichtstrasse 35, CH -4056 Basilea, Suiza Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza Lugar de Constitución: Suiza Teléfono: 41613241111 Fax: 416 13227532 E-mail		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número
3 REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305) Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889 E-mail: tm-patent@escobaruribe.com		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número 39.779.452T.P 68228
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: VER ANEXO Dirección: Nacionalidad o domicilio:		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No <u>PCT/EP03/02978</u> Fecha <u>Marzo 21, 2003</u> Publicación Internacional No <u>WO 03/080070 A2</u> Fecha <u>Octubre 2, 2003</u>			
6 TÍTULO (54) <u>COMBINACIÓN DE COMPUESTOS ORGÁNICOS</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>A61K 31/64</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>Estados Unidos de América</u>	(32) Fecha <u>Marzo 22, 2002</u>	(31) Número de Solicitud <u>60/366,752</u>
9 Comprobante de pago No. <u>04 - 76.742</u> Fecha <u>Septiembre 28, 2004</u>			

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona Prot. 17.398
- ☒ Poderes si fuere el caso **Protocolo No. 17.398**
- ☐ 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 internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de 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 12 X 12 .
- ☐ 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.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros * Notificación de la inscripción de un cambio.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA:

Jimena Escobar Uribe

C.C. 39.779.452 DE Usaquén T.P. 68.228

As. 2727/PCT

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacon : 04090754 00000000 Folios: 79
Fecha (AMD): 2004-10-04 16:31:00
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAL
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

HIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 1 - 76.742
FECHA : SEPTIEMBRE 28 DE 2004

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCORBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	23288133	28/09/2004	7,579,000.00

CONCEPTO

CANT. CONTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **DAMON, Robert, Edson**
(13 Jordan Road, Hopkinton, Massachusetts 01748, Estados Unidos de América);
- 2.) **HUGHES, Thomas, Edward**
(89 Wilson Road, Concord, Massachusetts, 01742, Estados Unidos de América);
- 3.) **BURKEY, Bryan**
(53 Wedgemere Ave. Winchester, Massachussetts 01980, Estados Unidos de América).

4

Solicito expresamente a nombre de la sociedad
NOVARTIS AG, sociedad constituida de conformidad
con las leyes de Suiza, domiciliada en Lichtstrasse 35,
CH-4056 Basilea, Suiza, el otorgamiento de Patente
para la invención titulada "**COMBINACIÓN DE
COMPUESTOS ORGÁNICOS**".

Clase: A61K 31/64


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

RESUMEN

La presente invención se refiere a una combinación, en especial una composición farmacéutica, la cual comprende, como
5 ingredientes activos: (i) un inhibidor de HMG-CoA-reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) (a) un potenciador de la secreción de insulina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o (b) un sensibilizante a la insulina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y en el caso de una
10 composición farmacéutica, un vehículo farmacéuticamente aceptable.

COMBINACION DE COMPUESTOS ORGANICOS

La presente invención se refiere a una combinación de cuando menos dos componentes seleccionados a partir del grupo que
5 consiste en:

(i) un inhibidor de HMG-CoA-reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado a partir del grupo que consiste en atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, y
10 simvastatina, y

(ii) a) un potenciador de la secreción de insulina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ó

b) un sensibilizante a la insulina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 La invención también se refiere a una combinación de cuando menos dos componentes seleccionados a partir del grupo que consiste en:

(i) un inhibidor de HMG-CoA-reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

20 (ii) a) un potenciador de la secreción de insulina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado a partir del grupo que consiste en: tolbutamida; clorpropamida; tolazamida; acetohexamida, glicopirramida; glibenclamida; gliclazida; 1-butil-3-metanilurea; carbutamida; glibonurida; glipizida; gliquidona;
25 glisoxepida; glibutiazol; glibuzol; glihexamida; glimidina; glipinamida;

fenbutamida; tolilciclamida, nateglinida, repaglinida, mitiglinida, glimepirida, inhibidores DPP-IV, GLP1, GLP-1(7-36); Gln.sup.9-GLP-1(7-37); D-Gln.sup.9-GLP-1(7-37); acetil-Lys-sup.9-GLP-1(7-37); Thr.sup.16-Lys.sup.18-GLP-1(7-37); y Lys.sup.18-GLP-1(7-37), ó

- 5 b) un sensibilizante a la insulina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una combinación de acuerdo con la invención comprende, por ejemplo:

- un inhibidor de HMG-CoA-reductasa o una sal
10 farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado a partir del grupo que consiste en atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, y simvastatina, y

- un potenciador de la secreción de insulina o una sal
15 farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra combinación de acuerdo con la invención comprende, por ejemplo:

- un inhibidor de HMG-CoA-reductasa o una sal
farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado a partir del
20 grupo que consiste en atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, y simvastatina, y

- un sensibilizante a la insulina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 25 Otra combinación de acuerdo con la invención comprende, por

ejemplo:

- un inhibidor de HMG-CoA-reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado a partir del grupo que consiste en atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, y simvastatina, y
- un potenciador de la secreción de insulina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
- un sensibilizante a la insulina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención se refiere además a un método para la prevención, demora de progreso, o tratamiento de una enfermedad y desorden que pueda ser inhibido mediante la inhibición de HMG-CoA-reductasa y/o mediante el potenciamiento de la secreción de insulina, el cual comprende administrar a un animal de sangre caliente, incluyendo al hombre, que lo necesite, cantidades conjuntamente terapéuticamente efectivas de la composición que comprende cuando menos dos componentes seleccionados a partir del grupo que consiste en:

- (i) un inhibidor de HMG-CoA-reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado a partir del grupo que consiste en atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, y simvastatina, y
- (ii) a) un potenciador de la secreción de insulina o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ó

(b) un sensibilizante a la insulina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención también se refiere además a un método para la
5 prevención, demora de progreso, o tratamiento de una enfermedad y
desorden que pueda ser inhibido mediante la inhibición de HMG-CoA-
reductasa y/o mediante el potenciamiento de la secreción de
insulina, el cual comprende administrar a un animal de sangre
caliente, incluyendo al hombre, que lo necesite, cantidades
10 conjuntamente terapéuticamente efectivas de la composición que
comprende cuando menos dos componentes seleccionados a partir
del grupo que consiste en:

(i) un inhibidor de HMG-CoA-reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

15 (ii) a) un potenciador de la secreción de insulina o
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado a
partir del grupo que consiste en: tolbutamida; clorpropamida;
tolazamida; acetohexamida, glicopirramida; glibenclamida; gliclazida;
1-butil-3-metanilurea; carbutamida; glibonurida; glipizida; gliquidona;
20 glisoxepida; glibutiazol; glibuzol; glihexamida; glimidina; glipinamida;
fenbutamida; tolliciclamida, nateglinida, repaglinida, mitiglinida,
glimepirida, inhibidores DPP-IV, GLP1, GLP-1(7-36); Gln.sup.9-GLP-
1(7-37); D-Gln.sup.9-GLP-1(7-37); acetil-Lys-sup.9-GLP-1(7-37);
Thr.sup.16-Lys.sup.18-GLP-1(7-37); y Lys.sup.18-GLP-1(7-37), ó

25 b) un sensibilizante a la insulina o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra modalidad de la invención se refiere a una combinación de acuerdo con la invención, en donde el inhibidor de HMG-CoA-reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se
5 selecciona a partir del grupo que consiste en atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina, y simvastatina.

Otra modalidad preferida de la invención se refiere a una combinación de acuerdo con la invención, en donde el inhibidor de HMG-CoA-reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable del
10 mismo, se selecciona a partir del grupo que consiste en fluvastatina, pitavastatina, y simvastatina.

Otra modalidad más preferida de la invención se refiere a una combinación de acuerdo con la invención, en donde el inhibidor de HMG-CoA-reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable del
15 mismo, se selecciona a partir del grupo que consiste en fluvastatina, pitavastatina.

La invención además se refiere a una combinación de acuerdo con la invención, en donde el potenciador de la secreción de insulina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona a
20 partir del grupo que consiste en sulfonilureas (SU), glinidas, inhibidores de DPP-IV, GLP1, y agonistas de GLP1.

Otra modalidad preferida de la invención se refiere a una combinación de acuerdo con la invención, en donde el potenciador de la secreción de insulina o una sal farmacéuticamente aceptable del
25 mismo se selecciona a partir del grupo que consiste en: tolbutamida;

clorpropamida; tolazamida; acetohexamida, glicopiramida; glibenclamida; gliclazida; 1-butil-3-metanilurea; carbutamida; glibonurida; glipizida; gliquidona; glisoxepida; glibutiazol; glibuzol; glihexamida; glimidina; glipinamida; fenbutamida; tolilciclamida, nateglinida, repaglinida, mitiglinida, glimepirida, inhibidores DPP-IV, GLP1, GLP-1(7-36); Gln.sup.9-GLP-1(7-37); D-Gln.sup.9-GLP-1(7-37); acetyl-Lys-sup.9-GLP-1(7-37); Thr.sup.16-Lys.sup.18-GLP-1(7-37); y Lys.sup.18-GLP-1(7-37).

Otra modalidad más preferida de la invención se refiere a una combinación de acuerdo con la invención, en donde el potenciador de la secreción de insulina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona a partir del grupo que consiste en nateglinida y repaglinida.

Otra modalidad más preferida de la invención se refiere a una combinación de acuerdo con la invención, en donde el potenciador de la secreción de insulina es nateglinida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Otra modalidad más preferida de la invención se refiere a una combinación de acuerdo con la invención, en donde:

a) el potenciador de la secreción de insulina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es nateglinida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o

b) el sensibilizante a la secreción de insulina es metmorfin.

Otra modalidad más preferida de la invención se refiere a una

combinación de acuerdo con la invención, en donde el potenciador de la secreción de insulina es (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

5 Otra modalidad más preferida de la invención se una combinación de acuerdo con la invención, en donde el potenciador de la secreción de insulina es 2-((5-cianopiridin-2-il)amino)etilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra modalidad muy preferida de la invención se refiere a una
10 combinación de acuerdo con la invención, en donde el potenciador de la secreción de insulina es ω -[(oxoquinazolinilalcoxi)fenil]alcanoatos y análogos de los mismos.

Otra modalidad más preferida de la invención se refiere a una combinación de acuerdo con la invención, en donde el potenciador de
15 la secreción de insulina es el compuesto de ácido 3-(4-(2-(2,3-dihidro-1,4-benzotiazin-4-il)etoxi)fenil)-2-etoxipropanoico.

La invención se refiere también además a una combinación de acuerdo con la invención, en donde la combinación es una combinación farmacéutica.

20 La invención también se refiere además a una combinación de acuerdo con la invención, para utilizarse en la prevención, demora de progreso, o tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada a partir del grupo que consiste en hiperlipidemia y dislipidemia, aterosclerosis, resistencia a la insulina y síndrome X,
25 diabetes mellitus tipo 2, obesidad, nefropatía, insuficiencia renal,

hipotiroidismo, supervivencia posterior a infarto de miocardio (MI), cardiopatías coronarias, hipertensión en la ancianidad, hipertensión dislipidémica familiar, remodelación en seguida de hipertensión, desórdenes de hígado graso no alcohólico (por ejemplo, esteatohepatitis no alcohólica), síndrome de ovario poliquístico (PCOS), y enfermedades, malestares, condiciones o síntomas relacionados con, o encontrados o asociados con los mismos.

La esteatohepatitis no alcohólica (NASH), es un enlace crítico en la cadena de los desórdenes metabólicos del hígado graso que se extiende de la esteatosis hasta la cirrosis criptogénica. Es la manifestación hepática del síndrome de resistencia a la insulina (o metabólico), y proporciona una clave para el entendimiento del progreso fibrótico de otras enfermedades crónicas del hígado, en particular hepatitis C. La esteatohepatitis no alcohólica con frecuencia es la primera indicación clínica de la resistencia a la insulina, con sus complicaciones de alta presión sanguínea, cardiopatía coronaria, y diabetes tipo 2.

El síndrome de ovario poliquístico es un desorden variable que está marcado especialmente por amenorrea, hirsutismo, obesidad, infertilidad, y agrandamiento del ovario, y normalmente se inicia con un nivel elevado de hormona luteinizante, andrógeno, o estrógeno, que da como resultado un ciclo anormal de la liberación de gonadotropina por parte de la glándula pituitaria.

El síndrome de ovario poliquístico es una importante preocupación de las mujeres en la edad reproductora, debido a que

se estima que aproximadamente del 5 al 10 por ciento de estas mujeres exhiben este desorden, y es una de las principales causas de infertilidad. Aunque el síndrome de ovario poliquístico se conoce desde hace más de 50 años, todavía no está clara la etiología de este síndrome. Los síntomas del síndrome de ovario poliquístico pueden ser leves o severos, y pueden variar ampliamente de mujer a mujer. Alguien con síndrome de ovario poliquístico, por ejemplo, puede tener uno o todos los siguientes síntomas en grados variables: períodos irregulares: anormales, irregulares, pesados o escasos, generalmente designados como oligomenorrea, períodos ausentes o amenorrea, quistes de ovario, hirsutismo, alopecia, obesidad, acné, marcas en la piel, *acanthosis nigricans*, altos niveles de colesterol, alta presión sanguínea, agotamiento o falta de agilidad mental, impulso sexual reducido, exceso de hormonas masculinas, tales como andrógenos o testosterona, infertilidad, tamaño de busto reducido, ovarios agrandados y útero agrandado. Sin embargo, es necesario excluir los desórdenes específicos para el diagnóstico del síndrome de ovario poliquístico. Los desórdenes que se deben excluir son tales como deficiencia de 21-hidroxilasa adrenal no clásica, hiperprolactinemia, o neoplasmas secretores de andrógenos. Además, es particularmente sorprendente que la morfología del ovario poliquístico es consistente con, pero no esencial para, el diagnóstico del síndrome. Esto significa que, a pesar de la ausencia de una morfología de ovario poliquístico, no obstante se puede diagnosticar el síndrome de ovario poliquístico.

La invención también se refiere además al uso de una combinación de conformidad con la invención para la fabricación de un medicamento para la prevención, demora de progreso, o tratamiento de una enfermedad o desorden que pueda ser inhibido
5 mediante la inhibición de HMG-CoA-reductasa, y mediante el potenciamiento de la secreción de insulina.

Otra modalidad de la invención se refiere al uso de una combinación de conformidad con la invención, para la fabricación de un medicamento para la prevención, demora de progreso, o
10 tratamiento de:

(α) una enfermedad o condición seleccionada a partir del grupo que consiste en hiperlipidemia y dislipidemia, aterosclerosis, resistencia a la insulina y síndrome X, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, nefropatía, insuficiencia renal, por ejemplo
15 insuficiencia renal crónica, hipotiroidismo, sobrevivencia posterior a infarto de miocardio (MI), cardiopatías coronarias, hipertensión en la ancianidad, hipertensión dislipidémica familiar, y remodelación en seguida de hipertensión (efecto antiproliferativo de la combinación), todas estas enfermedades o condiciones asociadas con o sin
20 hipertensión; o

(β) disfunción endotelial con o sin hipertensión; y

(γ) embolia, disfunción eréctil, y vasculopatía.

La presente invención se refiere al uso de una combinación de acuerdo con la invención como se describe anteriormente en la
25 presente, la cual comprende, como ingredientes activos:

(i) un inhibidor de HMG-CoA-reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(ii) (a) un potenciador de la secreción de insulina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ó

5 (b) un sensibilizante a la insulina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

para la fabricación de un medicamento para la prevención, demora de progreso, o tratamiento de una enfermedad y desorden que pueda ser inhibido mediante la inhibición de la HMG-
10 CoA-reductasa, y mediante el potenciamiento de la secreción de insulina, por ejemplo para la prevención, demora de progreso, o tratamiento de hipertensión, en especial hipertensión modesta, insuficiencia cardíaca congestiva, disfunción endotelial, funcionamiento vascular deteriorado, intolerancia a la glucosa, y
15 diabetes mellitus tipo II.

En especial, la combinación de conformidad con la presente invención se puede utilizar, por ejemplo, para la prevención, demora de progreso, o tratamiento de enfermedades y desórdenes seleccionados a partir del grupo que consiste en hipertensión,
20 insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes, en especial diabetes mellitus tipo 2, retinopatía diabética, degeneración macular, nefropatía diabética, glomeruloesclerosis, insuficiencia renal crónica, neuropatía diabética, síndrome X, síndrome premenstrual, cardiopatía coronaria, angina de pecho, infarto de miocardio,
25 embolia, restenosis vascular, hiperglicemia, hiperinsulinemia,

hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina, metabolismo deteriorado de la glucosa, condiciones de intolerancia a la glucosa (IGT), condiciones de deterioro de glucosa en plasma en ayunas, obesidad, retinopatía diabética, degeneración macular, cataratas, nefropatía diabética, glomeruloesclerosis, neuropatía diabética, disfunción eréctil, síndrome premenstrual, desórdenes de la piel y del tejido conectivo, ulceraciones de los pies y colitis ulcerativa, disfunción endotelial y funcionamiento vascular deteriorado, desórdenes de hígado graso no alcohólico (por ejemplo, esteatohepatitis no alcohólica), síndrome de ovario poliquístico (PCOS), y enfermedades, malestares, condiciones, o síntomas relacionadas o encontrados o asociados con los mismos.

De preferencia, esta combinación se puede utilizar para el tratamiento de hipertensión, en especial ISH, insuficiencia cardíaca congestiva, disfunción endotelial, funcionamiento vascular deteriorado, intolerancia a la glucosa, y diabetes mellitus tipo II.

Los inhibidores de HMG-CoA-reductasa (también denominados inhibidores de β -hidroxi- β -metilglutaril-co-enzima-A-reductasa) son los agentes activos que se pueden utilizar para reducir los niveles de lípidos, incluyendo el colesterol en sangre.

La clase de inhibidores de HMG-CoA-reductasa comprende a los compuestos que tienen diferentes características estructurales. Por ejemplo, se puede hacer mención de los compuestos que se seleccionan a partir del grupo que consiste en atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina (anteriormente

itavastatina), pravastatina, rosuvastatina, y simvastatina, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

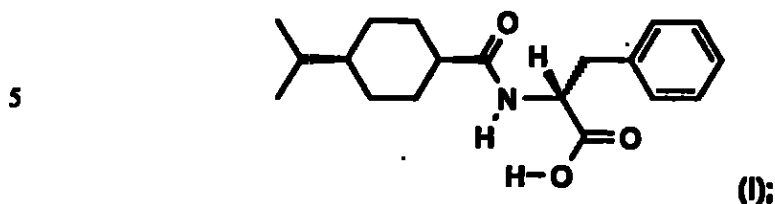
Los inhibidores de HMG-CoA-reductasa preferidos son los agentes que se han comercializado, más preferiblemente fluvastatina, atorvastatina, pitavastatina, o simvastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

El término "antidiabético" comprende en general a los compuestos, sustancias, y composiciones conocidas por los expertos ordinarios en este campo, para utilizarse en el tratamiento de diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2. Este término comprende en particular los potenciadores de la secreción de insulina y los sensibilizantes a la insulina, así como los antagonistas de la dipeptidil-peptidasa-IV (DPP IV).

Los potenciadores de la secreción de insulina son compuestos farmacológicamente activos que tienen la propiedad para promover la secreción de insulina desde las células- pancreáticas. Los ejemplos para los potenciadores de la secreción de insulina incluyen nateglinida, repaglinida, antagonistas del receptor de glucagon, derivados de sulfonilurea, hormonas de incretina, en especial el péptido tipo glucagon-1 (GLP-1), o agonistas de GLP-1, antagonistas del receptor de imidazolina de células- , y BTS 67582 descrito por T. Page y colaboradores en Br. J. Pharmacol. 1997, 122, 1464-1468.

Además, los potenciadores de la secreción de insulina incluyen los potenciadores de la secreción de insulina de acción corta, tales como el nuevo derivado de fenilalanina, nateglinida [N-(trans-4-

isopropilciclohexilcarbonil)-D-fenilalanina] (ver las Patentes Europeas Números EP 196222 y EP 526171) de la fórmula:



repaglinida [ácido (S)-2-etoxi-4-{2-[[3-metil-1-[2-(1-piperidinil)fenil]butil]amino}-2-oxoetil}benzoico - ver la Patente
 10 Europea Número EP 589874); dihidrato de (2S)-2-bencil-3-(cis-hexahidro-2-isoindolinilcarbonil)-propionato de calcio (mitiglinida - ver la Patente Europea Número EP 507534); además los representantes de la nueva generación de SUs, tales como glimepirida (ver la Patente Europea Número EP 31058); y en forma
 15 libre o de sal farmacéuticamente aceptable.

Un potenciador de la secreción de Insulina preferido es la repaglinida, más preferiblemente la nateglinida. La repaglinida se puede administrar en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada NovoNorm^{MR}.

20 De la misma manera, el término "nateglinida" comprende las modificaciones del cristal, tales como se dan a conocer en la Patente Europea Número EP 0526171 B1 o en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5,488,510, respectivamente, cuyo asunto objeto, en especial con respecto a la identificación,
 25 fabricación y caracterización de las modificaciones del cristal, se

incorpora a la presente como referencia en esta solicitud, en especial el asunto objeto de las reivindicaciones 8 a 10 (que se refieren a la modificación del cristal de la forma-H), así como las referencias correspondientes a la modificación del cristal de la forma-B.

La estructura de los agentes activos identificados por nombres genéricos o comerciales se puede tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index", o de las bases de datos, por ejemplo Patents International (por ejemplo, IMS Wordl Publications).

El contenido correspondiente de los mismos se incorpora a la presente como referencia. Cualquier persona experta en la materia está absolutamente capacitada para identificar los agentes activos, y, basándose en estas referencias, de la misma manera está capacitada para fabricar y probar las indicaciones farmacéuticas en las propiedades en modelos de prueba convencionales, tanto *in vitro* como *in vivo*.

El término "potenciador de la secreción de insulina de acción corta" comprende los agentes correspondientes con una máxima secreción de insulina que se alcanza dentro de 1 hora, de preferencia dentro de 30 minutos, después de la administración del agente, más preferiblemente dentro de 20 minutos con una vida media biológica, $T_{1/2}$, menor de 2 horas, de preferencia de 1.5 horas. El término "potenciador de la secreción de insulina de acción larga" comprende los agentes correspondientes con una máxima secreción de insulina que se alcanza más de 1 hora después de la

administración del agente.

Las propiedades potenciadoras de la secreción de insulina de la combinación de conformidad con la presente invención, se pueden determinar siguiendo la metodología dada a conocer, por ejemplo, en la Publicación de T. Ikenoue y colaboradores, Biol. Pharm. Bull. 29(4), 354-359 (1997).

El asunto objeto correspondiente de estas cuatro referencias se incorpora como referencia en esta memoria descriptiva.

El término "antagonistas del receptor de glucagon", como se utiliza en la presente, se refiere en particular a los compuestos descritos en la Publicación Internacional Número WO 98/04528, en especial BAY27-9955, y a los descritos en Bioorg Med. Chem. Lett. 1992, 2, 915-918, en especial CP-99,711, J. Med. Chem. 1998, 41, 5150-5157, en especial NNC 92-1687, y J. Biol. Chem. 1999, 274; 8694-8697, en especial L-168,049, y los compuestos dados a conocer en las Patentes Números US 5,880,139, WO 99/01423, US 5,776,954, WO 98/22109, WO 98/22108, WO 98/21957, y WO 97/16442.

El derivado de sulfonilurea (SU) es en especial el que promueva la secreción de insulina desde las células- pancreáticas, mediante la transmisión de señales de secreción de insulina por medio de los receptores de sulfonilurea en la membrana celular, incluyendo (pero no limitándose a) tolbutamida; clorpropamida; tolazamida; acetohexamida; 4-cloro-N-[(1-pirrolidinilamino)carbonil]-bencensulfonamida (glicopiramida); glibenclamida (gliburida); glimepirida; gliclazida; 1-butil-3-metanilurea; carbutamida;

globonurida; glipizida; gliquidona; glisoxepida; glibutiazol; glibuzol; glihexamida; glimidina; glipinamida; fenbutamida; y tolilciclamida; o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

Las tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, glibornurida, gliquidona, glisoxepida, y glimepirida se pueden administrar, por ejemplo, en la forma como se comercian bajo las marcas comerciales registradas RASTINON HOECHST^{MR}, AZUGLUCON^{MR}, DIAMICRON^{MR}, GLUBORID^{MR}, GLURENORM^{MR}, PRO-DIABAN^{MR}, y AMARYL^{MR}, respectivamente.

GLP-1 es una proteína insulínica que fue descrita, por ejemplo, por W.E. Schmidt y colaboradores, en Diabetologia 28, 1985, 704-707, y en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5,705,483. El término "agonistas de GLP-1" utilizado en la presente, significa las variantes y los análogos de GLP-1(7-36)NH₂, que se dan a conocer en particular en las Patentes Números US 5,120,712, US 5,118,666, US 5,512,549, WO 91/11457, y por C. Orskov y colaboradores en J. Biol. Chem. 264 (1989) 12826.

El término "agonistas de GLP-1" comprende en especial los compuestos como GLP-1(7-37), en cuyo compuesto, la funcionalidad de amida carboxi-terminal de Arg³⁶ es desplazada con Gly en la posición 37^a de la molécula de GLP-1(7-36)NH₂, y variantes y análogos de los mismos, incluyendo GLN⁰-GLP-1(7-37), D-GLN⁰-GLP-1(7-37), acetilLYS⁰-GLP-1(7-37), LYS¹⁸-GLP-1(7-37), y en particular GLP-1(7-37)OH, VAL⁰-GLP-1(7-37), GLY⁰-GLP-1(7-37), THR⁰-GLP-1(7-37), MET⁰-GLP-1(7-37), y 4-imidazopropionil-GLP-1. Se da

también una preferencia especial al análogo del agonista GLP, exendina-4, descrito por Greig y colaboradores en Diabetologia 1999, 42, 45-50.

El término "antagonistas del receptor de imidazolina de células-
5 β ", como se utiliza en la presente, significa los compuestos como los descritos en la Publicación Internacional Número WO 00/78726, y por Wang y colaboradores en J. Pharmacol. Exp. Ther. 1996; 278; 82-89, por ejemplo PMS 812.

El término "sensibilizante a la insulina", utilizado en la
10 presente, significa cualquiera y todos los compuestos farmacológicamente activos que potencian la sensibilidad del tejido hacia la insulina. Los potenciadores de sensibilidad a la insulina incluyen, por ejemplo, los inhibidores de fosfatasa de la proteína tirosina (inhibidores de PTP), inhibidores de GSK-3, agonistas del
15 receptor retinoide X (RXR), agonistas de AR beta-3, agonistas de UCPs, tiazolidinadionas antidiabéticas (glitazonas), agonistas de PPAR γ que no son tipo glitazona, agonistas dobles de PPAR γ /PPAR α , compuestos antidiabéticos que contienen vanadio, y biguanidas, por ejemplo metformina.

20 El potenciador de la sensibilidad a la insulina de preferencia se selecciona a partir del grupo que consiste en tiazolidinadionas antidiabéticas, compuestos antidiabéticos que contienen vanadio, y metformina.

Los ejemplos de los "inhibidores de GSK-3" incluyen, pero no
25 se limitan a, los que se dan a conocer en las Publicaciones

Internacionales Números WO 00/21927 y WO 97/41854.

"Agonista de RXR" significa un compuesto o composición que, cuando se combina homodímeros o heterodímeros RXR, incrementa la actividad de regulación de transcripción del RXR, medida mediante un ensayo conocido por un experto en este campo, incluyendo, pero no limitándose a, los ensayos de "co-transfección" o "cis-trans" descritos o dados a conocer en las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 4,981,784; 5,071,773; 5,298,429; 5,506,102, en las Publicaciones Internacionales Números WO89/05355, WO91/06677, WO92/05447, WO93/11235, WO95/18380, PCT/US93/04399, PCT/US94/03795, y en la Patente Canadiense Número CA 2,034,220, las cuales se incorporan a la presente como referencia. Incluye, pero no se limita a, los compuestos que activan de preferencia RXR sobre RAR (es decir, agonistas específicos de RXR), y compuestos que activan tanto RXR como RAR (es decir, agonistas pan). También incluye compuestos que activan RXR en cierto contexto celular, pero no otros (es decir, agonistas parciales). Los compuestos dados a conocer o descritos en los siguientes artículos, patentes, y solicitudes de patente, que tienen una actividad agonista de RXR, se incorporan a la presente como referencia: Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 5,399,586 y 5,466,861, Publicaciones Internacionales Números WO96/05165, PCT/US95/16842, PCT/US95/16695, PCT/US93/10094, WO94/15901, PCT/US92/11214, WO93/11755, PCT/US93/10166, PCT/US93/10204, WO94/15902, PCT/US93/03944,

WO93/21146, Solicitudes Provisionales Números 60,004,897 y 60,009,884, Boehm y colaboradores, J. Med. Chem. 38(16):3146-3155, 1994, Boehm y colaboradores, J. Med. Chem. 37(18):2930-2941, 1994, Antras y colaboradores; J. Biol. Chem. 266:1157-1161
5 (1991), Salazar-Olivo y colaboradores, Biochem. Biophys. Res. Commun. 204:157-263 (1994), y Safanova, Mol. Cell. Endocrin. 104:201-211 (1994). Los agonistas específicos de RXR incluyen, pero no se limitan a, LG 100268 (es decir, ácido 2-[1-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftil)-ciclopropil]piridin-5-
10 carboxílico), y LGD 1069 (es decir, ácido 4-[(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftil)-2-carbonil]-benzoico) y análogos, derivados, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Las estructuras y síntesis de LG 100268 y LGD 1069 se dan a conocer en
Boehm y colaboradores, J. Med. Chem. 38(16):3146-3155, 1994,
15 incorporado a la presente como referencia. Los agonistas pan incluyen, pero no se limitan a, ALRT 1057 (es decir, ácido 9-cis-retinoico), y análogos, derivados, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Los ejemplos de los "agonistas de AR beta-3" incluyen, pero no
20 se limitan a, CL-316,243 (Lederle Laboratories), y los que se dan a conocer en las Publicaciones Internacionales Números WO 99/29672, WO 98/32753, WO 98/20005, WO 98/09625, WO 97/46556, WO 97/37646, y en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,705,515.

25 El término "agonistas de UCPs", utilizado en la presente,

significa los agonistas de UCP-1, de preferencia de UCP-2, y todavía más preferiblemente de UCP-3. Los UCPs se dan a conocer en Vidal-Puig y colaboradores, Biochem. Biophys. Res. Commun., Volumen 235(1), páginas 79-82 (1997). Estos agonistas son un compuesto o
5 composición que incrementa la actividad de los UCPs.

El tiazolidinadiona antidiabética (glitazona) es, por ejemplo, (S)-3,4-dihidro-2-(fenil-metil)-2H-1-benzopiran-6-il)metil-tiazolidina-2,4-diona (englitazona), 5-{{[4-(3-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-1-oxopropil)-fenil]-metil}-tiazolidina-2,4-diona (darglitazona), 5-{{[4-(1-
10 metil-ciclohexil) metoxi)-fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona (ciglitazona), 5-{{[4-(2-(1-indolil)etoxi)fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona (DRF2189), 5-{{[4-(2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-etoxi)] bencil}-tiazolidina-2,4-diona (BM-13.1246), 5-(2-naftilsulfonil)-tiazolidina-2,4-diona (AY-31637), bis{4-[(2,4-dioxo-5-
15 tiazolidinil)metil]fenil}metano (YM268), 5-{{[4-(2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-2-hidroxietoxi]bencil}-tiazolidina-2,4-diona (AD-5075), 5-{{[4-(1-fenil-1-ciclopropancar-bonilamino)-bencil]-tiazolidina-2,4-diona (DN-108), 5-{{[4-(2-(2,3-dihidroindol-1-il)etoxi)fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona, 5-{{[3-(4-clorofenil)]-2-propinil]-5-fenilsulfonil} tiazolidina-
20 2,4-diona, 5-{{[3-(4-clorofenil)]-2-propinil]-5-(4-fluorofenil-sulfonil)tiazolidina-2,4-diona, 5-{{[4-(2-(metil-2-piridinilamino)-etoxi)fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona (rosiglitazona), 5-{{[4-(2-(5-etil-2-piridil)etoxi)fenil]-metil}tiazolidina-2,4-diona (pioglitazona), 5-{{[4-((3,4-dihidro-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiran-2-il)
25 metoxi)-fenil]-metil}-tiazolidina-2,4-diona (troglitazona), 5-{{[6-(2-

fluoro-benciloxi)naftalen-2-ilmetil]-tiazolidina-2,4-diona (MCC555), 5-
 {[2-(2-naftil)-benzoxazol-5-il]-metil}tiazolidina-2,4-diona (T-174), y 5-
 (2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-metoxi-N-(4-trifluorometil-
 bencil)benzamida (KRP297).

5 De una manera más preferible, la tiazolidinadiona se selecciona
 a partir del grupo que consiste en 5-{{[4-(2-(metil-2-piridinil-amino)-
 etoxi)fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona (rosiglitazona), 5-{{[4-(2-(5-etil-
 2-piridil)etoxi) fenil]-metil}tiazolidina-2,4-diona (pioglitazona), y 5-
 {[4-((3,4-dihidro-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiran-2-
 10 il)metoxi)-fenil]-metil}-tiazolidina-2,4-diona (troglitazona), MCC555,
 T-174, y KRP297, en especial rosiglitazona, pioglitazona, y
 troglitazona, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

Las glitazonas 5-{{[4-(2-(5-etil-2-piridil)etoxi)
 fenil]metil}tiazolidina-2,4-diona (pioglitazona, Patente Europea
 15 Número EP 0,193,256 A1), 5-{{[4-(2-(metil-2-piridinil-amino)-
 etoxi)fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona (rosiglitazona, Patente
 Europea Número EP 0,306,228 A1), 5-{{[4-((3,4-dihidro-6-hidroxi-
 2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiran-2-il) metoxi)-fenil]-
 metil}tiazolidina-2,4-diona (troglitazona, Patente Europea Número EP
 20 0,139,421), (S)-((3,4-dihidro-2-(fenil-metil)-2H-1-benzopiran-6-
 il)metil-tiazolidina-2,4-diona (englitazona, Patente Europea Número
 EP 0,207,605 B1), 5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-metoxi-N-(4-
 trifluorometilbencil)benzamida (KRP297, Patente Japonesa Número
 JP 10087641-A), 5-[6-(2-fluorobenciloxi)naftalen-2-ilmetil]
 25 tiazolidina-2,4-diona (MCC555, Patente Europea Número EP

0,604,983 B1), 5-([4-(3-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-1-oxopropil)-fenil]-metil)-tiazolidina-2,4-diona (darglitazona, Patente Europea Número EP 0,332,332), 5-(2-naftilsulfonil)-tiazolidina-2,4-diona (AY-31637, Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 4,997,948), 5-([4-(1-metil-ciclohexil)metoxi)-fenil]metil)-tiazolidina-2,4-diona (ciglitazona, Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 4,287,200), se dan a conocer en cada caso genéricamente y específicamente en los documentos citados entre paréntesis más allá de cada sustancia, en el caso en particular en las reivindicaciones del compuesto y en los productos finales de los ejemplos de trabajo, el asunto objeto de los productos finales, las preparaciones farmacéuticas, y las reivindicaciones se incorporan a la presente solicitud como referencia a estas publicaciones. La preparación de DRF2189 y de la 5-([4-(2-(2,3-dihidroindol-1-il)etoxi)fenil]metil)-tiazolidina-2,4-diona se describe en B.B. Lohray y colaboradores, J. Med. Chem. 1998, 41, 1619-1630; Ejemplos 2d y 3g en las páginas 1627 y 1628. La preparación de la 5-[3-(4-clorofenil)-2-propinil]-5-fenilsulfonil)-tiazolidina-2,4-diona y los otros compuestos en donde A es feniletinilo mencionados en la presente, se puede llevar a cabo de acuerdo con los métodos descritos en J. Wrobel y colaboradores, J. Med. Chem. 1998, 41, 1084-1091.

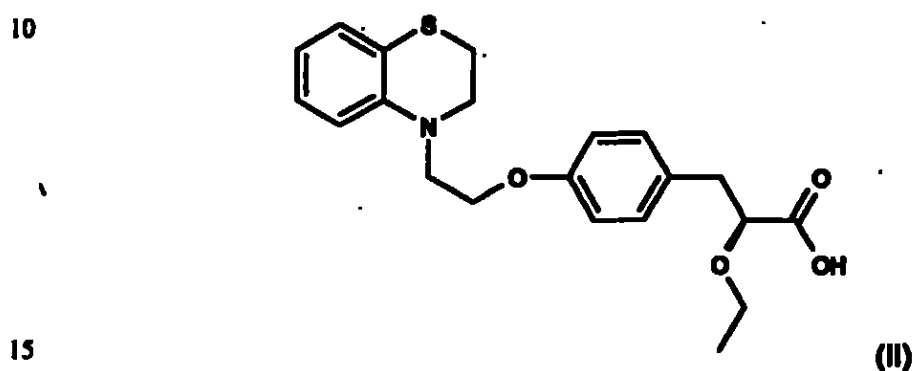
En particular, MCC555 se puede formular como se da a conocer en la página 49, líneas 30 a 45, de la Patente Europea Número EP 0,604,983 B1; la englitazona como se da a conocer en la página 6, línea 52, a página 7, línea 6, o de una manera análoga a los

Ejemplos 27 ó 28 de la página 24 de la Patente Europea Número EP 0,207,605 B1; y la darglitazona y la 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-etoxi]bencil}-tiazolidina-2,4-diona (BM-13.1246) se puede formular como se da a conocer en la página 8, línea 42 a línea 54 de la Patente Europea Número EP 0,332,332 B1. AY-31637 se puede administrar como se da a conocer en la columna 4, líneas 32 a 51 de la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 4,997,948, y la rosiglitazona como se da a conocer en la página 9, líneas 32 a 40 de la Patente Europea Número EP 0,306,228 A1, la última de preferencia como su sal de maleato. La rosiglitazona se puede administrar en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada AVANDIA^{MR}. La troglitazona se puede administrar en la forma como se comercia, por ejemplo bajo las marcas comerciales registradas ReZulin^{MR}, PRELAY^{MR}, ROMOZIN^{MR} (en el Reino Unido), o NOSCAL^{MR} (en Japón). La pioglitazona se puede administrar como se da a conocer en el Ejemplo 2 de la Patente Europea Número EP 0,193,256 A1, de preferencia en la forma de sal de monoclórhidrato. Corresponiendo a las necesidades del paciente individual, es posible administrar pioglitazona en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada ACTOS^{MR}. La ciglitazona, por ejemplo, se puede formular como se da a conocer en el Ejemplo 13 de la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 4,287,200.

Los agonistas de PPAR γ que no son de tipo glitazona, son en especial los análogos de N-(2-benzoilfenil)-L-tirosina, por ejemplo

GI-262570 y JTT501.

El término "agonistas dobles de PPAR γ /PPAR α ", como se utiliza en la presente, significa los compuestos que son al mismo tiempo agonistas de PPAR γ y de PPAR α . Los agonistas dobles de PPAR γ /PPAR α preferidos son en especial los [(oxoquinazolinilalcoxi)fenil]alcanoatos y análogos de los mismos, o son muy especialmente el compuesto de ácido 3-(4-(2-(2,3-dihidro-1,4-benzotiazin-4-il)etoxi)fenil)-2-etoxipropanoico de la fórmula (II):



el cual se describe en la Publicación Internacional Número WO 99/20614, además el compuesto NC-2100 (($\pm$)-5-((7-benciloxi-3-quinolil)metil-2,4-tiazolidinadiona) descrito por Fukui en Diabetes 2000, 49(5), 759-767.

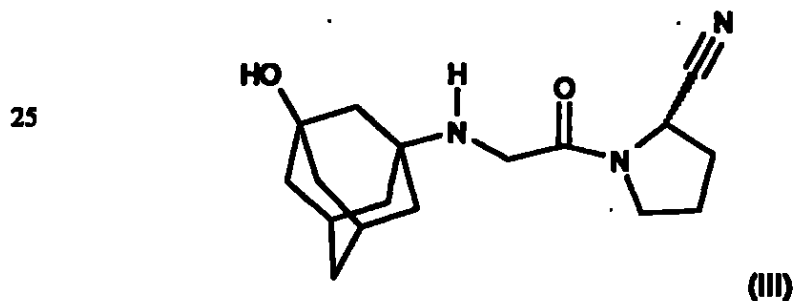
De preferencia, el compuesto que contiene vanadio antidiabético es un complejo de vanadio fisiológicamente tolerable de un quelante monoprótico bidentado, en donde este quelante es una α -hidroxipirona o una α -hidroxipiridinona, en especial los que se dan a conocer en los ejemplos de la Patente de los Estados Unidos de

Norteamérica Número US 5,866,563, de la cual se incorporan los ejemplos de trabajo a la presente como referencia, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

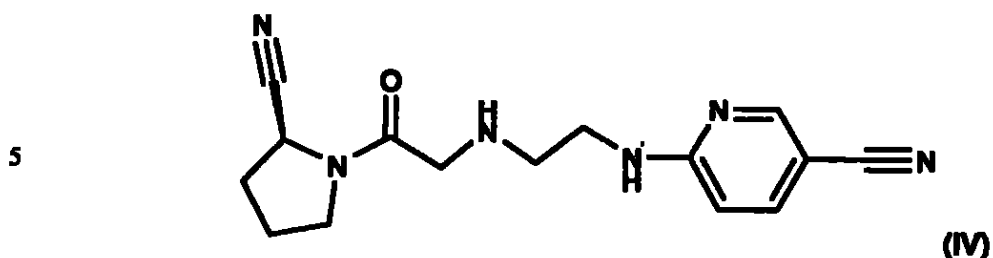
En una modalidad más preferida, el sensibilizante a la insulina es metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, tal como el mono-clorhidrato.

La preparación de metformina (dimetildiguanida) y su sal de clorhidrato está en el estado de la técnica, y fue dada a conocer primeramente por Emil A. Werner y James Bell, J. Chem. Soc. 121, 1922, 1790-1794. La metformina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia bajo la marca comercial registrada GLUCOPHAGE^{MR}. La metformina puede estar presente en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, e incluye los estereoisómeros correspondientes, así como las modificaciones de cristal correspondientes, por ejemplo solvatos y polimorfos. De preferencia, la metformina es clorhidrato de metformina.

El término "antagonistas de dipeptidil-peptidasa IV" o antagonistas de DPP IV" comprende todos los efectos reductores de actividad de la enzima dipeptidilpeptidasa IV, como se definen y se mencionan específicamente en la Publicación Internacional Número WO 97/40832, por ejemplo isoleucil-tiazolidida, y también los compuestos de las siguientes fórmulas (III) y (IV):



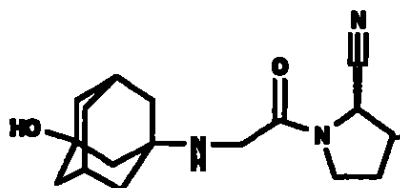
y



o una sal farmacéuticamente aceptable de estos compuestos, en particular el diclorhidrato del compuesto de la fórmula (IV). DPP-IV es responsable de inactivar el GLP-1. De una manera más particular, DPP-IV genera un antagonista del receptor GLP-1, y de esta manera reduce la respuesta fisiológica a GLP-1. GLP-1 es un importante estimulante de la secreción de insulina pancreática, y tiene efectos benéficos directos sobre el desecho de la glucosa. El inhibidor de DPP-IV puede ser peptídico, o de preferencia no peptídico. El compuesto de la fórmula (III) y su preparación se da a conocer en la Publicación Internacional Número WO 00/34241, mientras que el compuesto de la fórmula (IV), su diclorhidrato y su preparación, se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO 98/19998, cuyo contenido se incorpora a la presente como referencia. Los inhibidores de DPP-IV se dan a conocer en cada caso genéricamente y específicamente, por ejemplo, en las Patentes Números WO 98/19998, DE 196 16 486 A1, WO 00/34241, WO 95/15309, WO 01/47514 y WO 01/52825, en cada caso en particular en las reivindicaciones de compuestos y en los productos finales de los

10
15
20
25

ejemplos de trabajo, incorporándose a la presente el asunto objeto de los productos finales, las preparaciones farmacéuticas, y las reivindicaciones mediante la presente solicitud como referencia a estas publicaciones. Se prefieren los compuestos de diclorhidrato de
5 1-{2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]etilamino}acetil-2(S)-ciano-pirrolidina (ver el Ejemplo 3 de la Publicación Internacional Número WO 98/19998), (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]-acetil-2-ciano-pirrolidina (ver el Ejemplo 1 de la Publicación Internacional Número WO00/34241), y (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-
10 pirrolidina, de la fórmula:



15 descrita en las Publicaciones Internacionales Números WO 01/47514 y WO01/52825.

Los ingredientes activos correspondientes o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también se pueden utilizar en la forma de un solvato, tal como un hidrato, o incluyendo
20 otros solventes utilizados para la cristalización.

Se prefieren más las combinaciones dobles de una estatina y un antidiabético, pero la combinación de la presente invención también puede ser una combinación triple, por ejemplo de una estatina y dos antidiabéticos.

25 Los compuestos que se vayan a combinar pueden estar

presentes como sales farmacéuticamente aceptables. Si estos compuestos tienen, por ejemplo, cuando menos un centro básico, pueden formar sales de adición de ácido. También se pueden formar sales de adición de ácido correspondientes que tengan, si se desea, un centro básico adicionalmente presente. Los compuestos que tienen un grupo ácido (por ejemplo, COOH) también pueden formar sales con bases.

De preferencia, las cantidades conjuntamente terapéuticamente efectivas de los agentes activos de acuerdo con la combinación de la presente invención, se pueden administrar de una manera simultánea o en secuencia en cualquier orden, por ejemplo por separado o en una combinación fija.

Bajo ciertas circunstancias, se pueden combinar fármacos con diferentes mecanismos de acción. Sin embargo, el sólo considerar cualquier combinación de fármacos que tengan diferentes modos de acción pero que actúen en un campo similar, no necesariamente conduce a combinaciones con efectos convenientes.

Lo más sorprendente es el descubrimiento experimental de que la administración combinada de un inhibidor de HMG-CoA-reductasa y potenciador de la secreción de insulina y/o un sensibilizante a la insulina, o en cada caso, una forma farmacéuticamente aceptable de los mismos, da como resultado no solamente un efecto terapéutico benéfico, sino que en especial un efecto terapéutico potenciador o sinérgico. Independientemente de lo mismo, se pueden lograr beneficios adicionales resultantes del tratamiento combinado, tales

como una prolongación de eficacia sorprendente, una variedad más amplia de tratamiento terapéutico, y efectos benéficos sorprendentes sobre enfermedades y condiciones asociadas con diabetes, por ejemplo menos ganancia de peso. Un aspecto adicional y preferido de la presente invención es la prevención, demora de progreso, o tratamiento de la condición de hipertensión sistólica aislada y funcionamiento vascular deteriorado, lo cual significa una menor elasticidad vascular.

En particular, lo más sorprendente es el descubrimiento experimental de que la combinación de la presente invención da como resultado un efecto terapéutico benéfico, en especial un efecto terapéutico sinérgico, pero también beneficios resultantes del tratamiento combinado, tales como una prolongación de eficacia sorprendente, una variedad más amplia de tratamiento terapéutico, y efectos benéficos sorprendentes sobre las enfermedades y condiciones especificadas anteriormente en la presente o posteriormente en la presente.

Las actividades farmacéuticas efectuadas mediante la administración de los representantes de un inhibidor de HMG-CoA-reductasa o un potenciador de la secreción de insulina o (b) un sensibilizante a la insulina, o de la combinación de agentes activos utilizados de acuerdo con la presente invención, se pueden demostrar, por ejemplo, mediante la utilización de modelos farmacológicos correspondientes conocidos en la técnica pertinente. La persona experta en la técnica pertinente está absolutamente

capacitada para seleccionar un modelo de prueba animal relevante para probar las indicaciones terapéuticas y efectos benéficos indicados anteriormente en la presente y posteriormente en la presente.

5 Las actividades farmacéuticas efectuadas mediante la administración de los representantes de la clase de inhibidor de HMG-CoA-reductasa o potenciadores de la secreción de insulina, respectivamente, o de la combinación de agentes activos utilizados de conformidad con la presente invención, se pueden demostrar, por
10 ejemplo, utilizando modelos farmacológicos correspondientes conocidos en la técnica pertinente. La persona experta en la técnica pertinente está absolutamente capacitada para seleccionar un modelo de prueba animal relevante para probar las indicaciones terapéuticas y los efectos benéficos indicados anteriormente en la
15 presente y posteriormente en la presente.

Una "enfermedad o condición que pueda ser inhibida por el potenciamiento de la secreción de insulina", o una "enfermedad o condición que pueda ser inhibida mediante la sensibilización a la insulina", como se define en esta solicitud, comprende, pero no se
20 limita a, hiperglicemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina, metabolismo de glucosa deteriorado, condiciones de intolerancia a la glucosa (IGT), condiciones de glucosa en plasma en ayunas deteriorada, obesidad, retinopatía diabética, degeneración macular, cataratas, nefropatía
25 diabética, glomeruloesclerosis, neuropatía diabética, disfunción

eréctil, síndrome premenstrual, cardiopatía coronaria, hipertensión, angina de pecho, infarto de miocardio, embolia, restenosis vascular, desórdenes de la piel y del tejido conectivo, ulceraciones de los pies y colitis ulcerativa, disfunción endotelial y funcionamiento vascular deteriorado, desórdenes de hígado graso no alcohólico (por ejemplo, esteatohepatitis no alcohólica), síndrome de ovario poliquístico (PCOS), y enfermedades, malestares, condiciones o síntomas relacionadas o encontrados o asociados con los mismos.

Además, se ha encontrado que la co-administración crónica de ya sea un sensibilizante a la insulina o bien un potenciador de la secreción de insulina, imparte el efecto benéfico sobre la morfología y función de los vasos sanguíneos, y da como resultado una reducción de rigidez vascular, y correspondientemente, un mantenimiento y una mejora del funcionamiento vascular.

De conformidad con lo anterior, se ha encontrado que la adición de un sensibilizante a la insulina y/o un potenciador de la secreción de insulina a un inhibidor de HMG-CoA-reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, potenciaría el efecto sobre la presión sanguínea sistólica, y además mejoraría la rigidez/funcionamiento vascular. El beneficio de estas combinaciones también puede extenderse hasta un efecto adicional o potenciado sobre la función endotelial, y mejorar la función y estructura vascular en diferentes órganos/tejidos, incluyendo el riñón, corazón, ojo y cerebro. A través de la reducción en los niveles de glucosa, también se puede demostrar un efecto anti-trombótico y anti-ateroesclerótico.

La reducción de la glucosa prevendría o minimizaría la glicosilación de cualquier proteína estructural o funcional dentro del sistema cardio-renal.

Lo más sorprendente es el descubrimiento experimental de que
5 la administración combinada de un inhibidor de HMG-CoA-reductasa y el potenciador de la secreción de insulina y/o un sensibilizante a la insulina, o en cada caso, una forma farmacéuticamente aceptable de los mismos, da como resultado no solamente un efecto terapéutico benéfico, sino que en especial potenciador o sinérgico.
10 Independientemente de lo mismo, se pueden alcanzar beneficios adicionales resultantes del tratamiento combinado, tales como una prolongación de eficacia sorprendente, una variedad más amplia de tratamiento terapéutico, y efectos benéficos sorprendentes sobre enfermedades o condiciones asociadas con diabetes, por ejemplo
15 menos ganancia de peso. El término "potenciamiento" significará un incremento de una actividad farmacológica o efecto terapéutico correspondiente, respectivamente. El potenciamiento de un componente de la combinación de acuerdo con la presente invención, mediante la co-administración de otro componente de acuerdo con la
20 presente invención, significa que se está logrando un efecto que es mayor que el que se logra con un componente solo.

El término "sinérgico" significará que los fármacos, al tomarse juntos, producen un efecto conjunto total que es mayor que la suma de los efectos de cada fármaco cuando se toma solo.

25 Hipertensión, en relación con una "enfermedad o condición que

pueda ser inhibida mediante la inhibición del inhibidor de HMG-CoA-reductasa", una "enfermedad o condición que pueda ser inhibida mediante el potenciamiento de la secreción de insulina", una "enfermedad o condición que pueda ser inhibida mediante la sensibilización a la insulina", incluye, y no se limita a, hipertensión leve, moderada, y severa, como se define en Journal of Hypertension 1999, 17:151-183, en especial en la página 162.

Otros beneficios son que se pueden utilizar dos más bajas de los fármacos individuales que se vayan a combinar de conformidad con la presente invención, para reducir la dosificación, por ejemplo, que las dosificaciones no necesitan ser solamente con frecuencia más pequeñas, sino que también se aplican con menos frecuencia, o se pueden utilizar con el objeto de disminuir la incidencia de efectos secundarios. Esto está de acuerdo con los deseos y requerimientos de los pacientes que se van a tratar.

Por ejemplo, ha resultado que la combinación de acuerdo con la presente invención, proporciona beneficio en especial en el tratamiento de hipertensión modesta o hipertensión sistólica aislada, que es benéfico para todos los pacientes diabéticos, independientemente de su estado hipertensivo, por ejemplo, reduciendo el riesgo de eventos cardiovasculares negativos mediante dos modos de acción diferentes.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, como se describe anteriormente en la presente y posteriormente en la presente, se puede utilizar para uso simultáneo

o para uso en secuencia en cualquier orden, para uso separado, o como una combinación fija.

Bajo ciertas circunstancias, se pueden combinar fármacos con diferentes mecanismos de acción. Sin embargo, el solamente
5 considerar cualquier combinación de fármacos que tengan diferentes modos de acción, pero que actúen en un campo similar, no necesariamente conduce a combinaciones con efectos convenientes.

La composición farmacéutica de conformidad con la presente invención comprende un "estuche de partes" en el sentido de que los
10 componentes se pueden dosificar de una manera independiente, o mediante la utilización de diferentes combinaciones fijas con cantidades distinguidas de los componentes en diferentes puntos del tiempo. Las partes del "estuche de partes" se pueden administrar entonces, por ejemplo, de una manera simultánea o
15 cronológicamente escalonada, es decir, en diferentes puntos del tiempo y con intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del "estuche de partes". De preferencia, los intervalos de tiempo se seleccionan de tal manera que el efecto sobre la enfermedad o condición tratada en el uso combinado de las partes, sea mayor que el efecto que se obtendría mediante la utilización de
20 solamente cualquiera de los componentes. De preferencia, hay cuando menos un efecto benéfico, por ejemplo un potenciamiento mutuo del efecto de:

(i) un inhibidor de HMG-CoA-reductasa o una sal
25 farmacéuticamente aceptable del mismo;

(ii) (a) un potenciador de la secreción de insulina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

(b) un sensibilizante a la insulina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

5 en particular un potenciamiento un sinergismo, por ejemplo un efecto más que aditivo, efectos convenientes adicionales, menos efectos secundarios, un efecto terapéutico combinado en una dosificación no efectiva de uno o de cada uno de los componentes, en especial un potenciamiento una fuerte sinergia.

10 La invención se refiere además a un paquete comercial que comprende la combinación de acuerdo con la presente invención, junto con instrucciones para su uso simultánea, separado, o en secuencia.

 Estas preparaciones farmacéuticas son para administración
15 enteral, tal como oral, y también rectal o parenteral, a homeotermos, comprendiendo las preparaciones al compuesto farmacológicamente activo ya sea solo o bien junto con sustancias farmacéuticas auxiliares acostumbradas. Por ejemplo, las preparaciones farmacéuticas consisten en aproximadamente el 0.1 por ciento al 90
20 por ciento, de preferencia de aproximadamente el 1 por ciento a aproximadamente el 80 por ciento del compuesto activo. Las preparaciones farmacéuticas para administración enteral o parenteral, y también ocular, están, por ejemplo, en formas de dosificación unitaria, tales como tabletas recubiertas, tabletas,
25 cápsulas o supositorios, y también ampollitas. Estas se preparan de

una manera que es conocida por sí misma, por ejemplo utilizando procesos convencionales de mezcla, granulación, recubrimiento, solubilización, o liofilización. Por consiguiente, las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener mediante la
5 combinación del compuesto activo con excipientes sólidos, si se desea se granula una mezcla que se haya obtenido, y si se requiere o es necesario, se procesa la mezcla o el granulado en tabletas o núcleos de tabletas recubiertos, después de haber agregado las sustancias auxiliares adecuadas.

10 La dosificación del compuesto activo puede depender de una variedad de factores, tales como el modo de administración, la especie homeotérmica, la edad, y/o la condición individual.

Las dosificaciones preferidas para los ingredientes activos de la combinación farmacéutica de conformidad con la presente
15 invención, son dosificaciones terapéuticamente efectivas, en especial aquellas que están comercialmente disponibles.

Normalmente, en el caso de la administración oral, una dosis diaria aproximada de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 360 miligramos se debe estimar, por ejemplo, para
20 un paciente de un peso de aproximadamente 75 kilogramos.

La dosificación del compuesto activo puede depender de una variedad de factores, tales como el modo de administración, la especie homeotérmica, la edad, y/o la condición individual.

En el caso de los inhibidores de HMG-CoA-reductasa, las
25 formas unitarias de dosificación preferidas de los inhibidores de

HMG-CoA-reductasa son, por ejemplo, tabletas o cápsulas que comprendan, por ejemplo, de aproximadamente 5 miligramos a aproximadamente 120 miligramos, de preferencia, cuando se utiliza fluvastatina, por ejemplo 20 miligramos, 40 miligramos, u 80 miligramos (equivalentes al ácido libre) de fluvastatina, por ejemplo administrados una vez al día.

El potenciador de la secreción de insulina nateglinida (I) de preferencia se administra al animal de sangre caliente en una dosificación en el rango de aproximadamente 5 a 1,200, más preferiblemente de 25 a 800 miligramos/día, cuando el animal de sangre caliente es un ser humano de un peso corporal de aproximadamente 70 kilogramos. Las dosificaciones preferidas contienen 30 miligramos, 60 miligramos, 120 miligramos, ó 180 miligramos de nateglinida, para administrarse de preferencia antes de los alimentos principales. En una combinación de dosis baja, la dosificación de nateglinida que se va a administrar de preferencia es de 30 miligramos, 40 miligramos, o además de 60 miligramos. Dependiendo del número de alimentos principales, el régimen de dosificación es dos veces al día (BID) o tres veces al día (TID) o cuatro veces al día (QID).

El potenciador de la secreción de insulina repaglinida de preferencia se administra en un rango de dosificación de aproximadamente 0.01 miligramos a aproximadamente 8 miligramos, más preferiblemente de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 6 miligramos.

El sensibilizante a la insulina, metmorfina de preferencia se administra en un rango de dosificación de aproximadamente 100 miligramos a aproximadamente 1,200 miligramos por unidad de dosificación, en especial de 500 miligramos, 850 miligramos, ó 1,000 miligramos. En una combinación de dosis baja, la metmorfina de preferencia se administra en una dosificación de 125 miligramos, 250 miligramos, ó 500 miligramos.

Ejemplo 12:

10 Cápsula de Gelatina Dura:

	Componente	Cantidad por unidad [mg]
	Cápsula	
	Fluvastatina-Sodio ¹⁾	21.481 ²⁾
	Carbonato de calcio	62.840
15	Bicarbonato de sodio	2.000
	Celulosa microcristalina	57.220
	Almidón pregelatinizado	41.900
	Agua purificada ³⁾	C.S.
	Estearato de magnesio	1.050
20	Talco	9.430
	Peso objetivo del relleno de la cápsula	195.92
	Cubierta de Cápsula	
	Cubierta de la cápsula de gelatina dura	48.500
	Tinta de la Marca (pre-impresa)	
	Tinta blanca	Treza
25	Tinta roja	Treza
	Peso objetivo de la cápsula	244.42

- ¹⁾Incluye un exceso del 2 por ciento para la humedad.
- ²⁾20 miligramos del ácido libre son equivalentes a 21.06 miligramos de sal de Na.
- ³⁾Se remueve parcialmente durante el procesamiento.

5

Ejemplo 13:

Cápsula de Gelatina Dura:

	Componente	Cantidad por unidad [mg]
10	Fluvastatina-Sodio	42.962 ¹⁾²⁾
	Carbonato de calcio	125.680
	Bicarbonato de sodio	4.000
	Celulosa microcristalina	114.440
	Almidón pregelatinizado	83.800
	Agua purificada ³⁾	C.S.
15	Estearato de magnesio	2.100
	Talco	18.860
	Peso objetivo del relleno de la cápsula	391.840
	Cubierta de la Cápsula	
	Cubierta de la cápsula de gelatina dura	76.500
20	Tinta de la Marca (pre-impresa)	
	Tinta blanca	Traza
	Tinta roja	Traza
	Peso objetivo de la cápsula	468.34

- ¹⁾Incluye un exceso del 2 por ciento para la humedad.
- 25 ²⁾20 miligramos del ácido libre son equivalentes a 21.06 miligramos

de sal de Na.

³⁾Se remueve parcialmente durante el procesamiento.

Ejemplo 14:

5 **Tabletas recubiertas con película, redondas, ligeramente biconvexas, con orillas biseladas:**

	Componente	Cantidad por unidad [mg]
	Núcleo de tableta	
10	Fluvastatina-Sodio ¹⁾	84.24 ²⁾
	Celulosa microcristalina/polvo fino de celulosa microcristalina	111.27
	Hipromelosa/hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel K100LVP CR; HPMC100 cps)	97.50
	Hidroxipropilcelulosa (Klucel HXF)	16.25
15	Carbonato ácido de potasio/bicarbonato de potasio	8.42
	Povidona	4.88
	Estearato de magnesio	2.44
	Peso del Núcleo de Tableta	325.00
	Recubrimiento	
20	Premezcla de recubrimiento-Amarillo Opadry (00F22737)	9.75
	Peso Total	334.75
	Agua purificada ³⁾	C.S.

¹⁾84.24 miligramos de la sal sódica de fluvastatina son equivalentes a 80 miligramos del ácido libre de fluvastatina.

25 ²⁾Para ajustarse por la humedad (LOD).

³⁾Se remueve durante el procesamiento.

Ejemplo 12:

Se preparan 108,000 tabletas, cada una de las cuales
5 contiene 120 miligramos de nateglinida:

10	<u>Composición:</u>	nateglinida	12.960 kg
		lactosa, NF	30.564 kg
		celulosa microcristalina, NF	15.336 kg
		povidona, USP	2.592 kg
		croscarmelosa de sodio, NF	3.974 kg
		dióxido de silicio coloidal, NF	1.382 kg
		estearato de magnesio, NF	1.231 kg
		recubrimiento: amarillo Opadry	1.944 kg
		agua purificada, USP*	C.S.

15 *: se remueve durante el procesamiento.

Proceso de preparación: Se mezclan la celulosa
microcristalina, povidona, parte de la croscarmelosa de sodio,
nateglinida, y lactosa, en una mezcladora de alto esfuerzo cortante,
20 y después se granulan utilizando agua purificada. De una manera
alternativa, se granulan la celulosa microcristalina, povidona, una
porción de la croscarmelosa de sodio, nateglinida, y lactosa en un
granulador Collette Gral con la adición de agua purificada. Los
gránulos húmedos se secan en una secadora de lecho fluido, y se
25 pasan a través de un tamiz. El dióxido de silicio coloidal y el resto

de la croscarmelosa de sodio se mezclan, se pasan a través de un tamiz, y se mezclan con los gránulos secos en una mezcladora-V. El estearato de magnesio se pasa a través de un tamiz, se mezcla con la mezcla desde la mezcladora-V, y después se comprime la mezcla total en tabletas. El amarillo Opadry se suspende en agua purificada, y las tabletas se recubren con la suspensión de recubrimiento.

Ejemplos 13-15:

10		Componente	60 mg	120 mg	180 mg
		Starlix DS (modificación del cristal de la forma H)	60	120	180
		Monohidrato de lactosa	141.5	283	214
		Celulosa microcristalina	71	142	107
		Povidona K30	12	24	23
15		Croscarmelosa de sodio	12	24	34
		Subtotal (granulación)	296.5	593	558
		Croscarmelosa de sodio	6.4	12.8	24.5
		Dióxido de silicio coloidal	6.4	12.8	12.3
20		Estearato de magnesio	5.7	11.4	15.2
		Subtotal (núcleo)	(315)	(630)	(610)
		Opadry	9	18	18
		Total	324	648	628

REIVINDICACIONES

1. una combinación de cuando menos dos componentes seleccionados a partir del grupo que consiste en:

5 (i) un inhibidor de HMG-CoA-reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado a partir del grupo que consiste en atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, y simvastatina, y

10 (ii) a) un potenciador de la secreción de insulina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ó

b) un sensibilizante a la insulina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Una combinación de cuando menos dos componentes seleccionados a partir del grupo que consiste en:

(i) un inhibidor de HMG-CoA-reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

(ii) a) un potenciador de la secreción de insulina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado a
20 partir del grupo que consiste en: tolbutamida; clorpropamida; tolazamida; acetohexamida, glicopiramida; glibenclamida; gliclazida; 1-butil-3-metanilurea; carbutamida; glibonurida; glipizida; gliquidona; glisoxepida; glibutlazol; glibuzol; glihexamida; glimidina; glipinamida; fenbutamida; tolilciclāmida, nateglinida, repaglinida, mitiglinida,
25 glimepirida, Inhibidores DPP-IV, GLP1, GLP-1(7-36); Gln.sup.9-GLP-

1(7-37); D-Gln.sup.9-GLP-1(7-37); acetil-Lys-sup.9-GLP-1(7-37); Thr.sup.16-Lys.sup.18-GLP-1(7-37); y Lys.sup.18-GLP-1(7-37), ó

b) un sensibilizante a la insulina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 3. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el inhibidor de HMG-CoA-reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona a partir del grupo que consiste en atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina, y simvastatina.

10 4. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el inhibidor de HMG-CoA-reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona a partir del grupo que consiste en fluvastatina, pitavastatina, y simvastatina.

5 5. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el inhibidor de HMG-CoA-reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona a partir del grupo que consiste en fluvastatina, pitavastatina.

20 6. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el potenciador de la secreción de insulina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona a partir del grupo que consiste en sulfonilureas (SU), glinidas, inhibidores de DPP-IV, GLP-1, y agonistas de GLP-1.

25 7. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el potenciador de la secreción de insulina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se selecciona a partir del

grupo que consiste en: tolbutamida; clorpropamida; tolazamida; acetohexamida, glicopiramida; glibenclamida; gliclazida; 1-butil-3-metanilurea; carbutamida; glibonurida; glipizida; gliquidona; glisoxepida; glibutlazol; glibuzol; glihexamida; gliimidina; glipinamida; 5 fenbutamida; tolilciclamilida, nateglinida, repaglinida, mitiglinida, glimepirida, un inhibidor DPP-IV, GLP1, GLP-1(7-36); Gln.sup.9-GLP-1(7-37); D-Gln.sup.9-GLP-1(7-37); acetil-Lys-sup.9-GLP-1(7-37); Thr.sup.18-Lys.sup.18-GLP-1(7-37); y Lys.sup.18-GLP-1(7-37).

8. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en 10 donde el potenciador de la secreción de insulina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona a partir del grupo que consiste en nateglinida y repaglinida.

9. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en 15 donde el potenciador de la secreción de insulina es nateglinida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

10. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

a) el potenciador de la secreción de insulina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es nateglinida o una sal 20 farmacéuticamente aceptable de la misma, o

b) el sensibilizante a la secreción de insulina es metformina.

11. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en 25 donde el potenciador de la secreción de insulina es (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina, o una sal

farmacéuticamente aceptable de la misma.

12. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el potenciador de la secreción de insulina es 2-((5-cianopiridin-2-il)amino)etilo o una sal farmacéuticamente aceptable
5 del mismo.

13. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el potenciador de la secreción de insulina es el compuesto de ácido
3-(4-(2-(2,3-dihidro-1,4-benzotiazin-4-il)etoxi)fenil)-2-etoxipropanoico.

10 14. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la combinación es una combinación farmacéutica.

15 15. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 1, para utilizarse en la prevención, demora de progreso, o tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada a partir del grupo que consiste en hiperlipidemia y dislipidemia, aterosclerosis, resistencia a la insulina y síndrome X, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, nefropatía, insuficiencia renal, hipotiroidismo, sobrevivencia posterior a infarto de miocardio (MI), cardiopatías coronarias, hipertensión en la ancianidad, hipertensión dislipidémica familiar,
20 remodelación en seguida de hipertensión, desórdenes de hígado graso no alcohólico, síndrome de ovario poliquístico (PCOS).

16. Un método para la prevención, demora de progreso, o tratamiento de una enfermedad y desorden que pueda ser inhibido mediante la inhibición de HMG-CoA-reductasa y/o mediante el
25 potenciamiento de la secreción de insulina, el cual comprende

administrar a un animal de sangre caliente, incluyendo al hombre, que lo necesite, cantidades conjuntamente terapéuticamente efectivas de la composición que comprende cuando menos dos componentes seleccionados a partir del grupo que consiste en:

5 (i) un Inhibidor de HMG-CoA-reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado a partir del grupo que consiste en atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, y simvastatina, y

10 (ii) a) un potenciador de la secreción de insulina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ó

 b) un sensibilizante a la insulina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. Un método para la prevención, demora de progreso, o
15 tratamiento de una enfermedad y desorden que pueda ser inhibido mediante la inhibición de HMG-CoA-reductasa y/o mediante el potenciamiento de la secreción de insulina, el cual comprende administrar a un animal de sangre caliente, incluyendo al hombre, que lo necesite, cantidades conjuntamente terapéuticamente
20 efectivas de la composición que comprende cuando menos dos componentes seleccionados a partir del grupo que consiste en:

 (i) un inhibidor de HMG-CoA-reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

 (ii) a) un potenciador de la secreción de insulina o
25 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado a

partir del grupo que consiste en: tolbutamida; clorpropamida;
tolazamida; acetohexamida, glicopiramida; glibenclamida; gliclazida;
1-butil-3-metanilurea; carbutamida; glibonurida; glipizida; gliquidona;
glisoxepida; glibutiazol; glibuzol; glihexamida; glimidina; gliplinamida;
5 fenbutamida; tolilciclamida, nateglinida, repaglinida, mitiglinida,
glimepirida, inhibidores DPP-IV, GLP1, GLP-1(7-36); Gln.sup.9-GLP-
1(7-37); D-Gln.sup.9-GLP-1(7-37); acetyl-Lys-sup.9-GLP-1(7-37);
Thr.sup.16-Lys.sup.18-GLP-1(7-37); y Lys.sup.18-GLP-1(7-37), ó

b) un sensibilizante a la insulina o una sal
10 farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

20

25

PCT

REQUEST

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

For receiving Office use only

PCT/EP 03 / 02978	
International Application No.	
International Filing Date (21.03.2003)	21 MAR 2003
EUROPEAN PATENT OFFICE PCT INTERNATIONAL APPLICATION	
Name of receiving Office and "PCT International Application"	
Applicant's or agent's file reference (if desired) (12 characters maximum) 4 -32425A	

Box No. I TITLE OF INVENTION	
Combination of Organic Compounds	
Box No. II APPLICANT ☐ This person is also inventor	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)	
Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH	Telephone No. +41 61 324 11 11 Facsimile No. +41 61 322 75 32 Teleprinter No. Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: CH	State (that is, country) of residence: CH
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box	
Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)	
Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT	This person is: ☒ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: AT	State (that is, country) of residence: AT
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box	
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.	
Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE	
The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: ☒ agent ☐ common representative	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)	
GROS, Florent Novartis AG Corporate Intellectual Property 4002 Basel CH	Telephone No. +41 61 324 11 11 Facsimile No. +41 61 322 75 32 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.	

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> DAMON, Robert Edson 15 Timber Lane Randolph, NJ 07869 US	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State <i>(that is, country)</i> of nationality: US	State <i>(that is, country)</i> of residence: US
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> HUGHES, Thomas Edward 89 Wilson Road Concord MA 01742 US	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State <i>(that is, country)</i> of nationality: US	State <i>(that is, country)</i> of residence: US
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> BURKEY, Bryan 422 Lenox Ave. Westfield, NJ 07090 US	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State <i>(that is, country)</i> of nationality: US	State <i>(that is, country)</i> of residence: US
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i>	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State <i>(that is, country)</i> of nationality:	State <i>(that is, country)</i> of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

Box No. V DESIGNATION OF STATES

Mark the applicable check-boxes below; at least one must be marked.

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a):

Regional Patent

- ☐ AP ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZM Zambia, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)
- ☒ EA Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ EP European Patent: AT Austria, BE Belgium, BG Bulgaria, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, CZ Czech Republic, DE Germany, DK Denmark, EE Estonia, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, SI Slovenia, SK Slovakia, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT ⁴¹⁴⁴ 90 ⁴ Ro
- ☐ OA OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GQ Equatorial Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)

National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):

- | | | |
|---|--|---|
| ☒ AE United Arab Emirates | ☐ GM Gambia | ☒ NZ New Zealand |
| ☒ AG Antigua and Barbuda | ☒ HR Croatia | ☒ OM Oman |
| ☒ AL Albania | ☒ HU Hungary | ☒ PH Philippines |
| ☒ AM Armenia | ☒ ID Indonesia | ☒ PL Poland |
| ☒ AT Austria | ☒ IL Israel | ☒ PT Portugal |
| ☒ AU Australia | ☒ IN India | ☒ RO Romania |
| ☒ AZ Azerbaijan | ☒ IS Iceland | ☒ RU Russian Federation |
| ☒ BA Bosnia and Herzegovina | ☒ JP Japan | |
| ☒ BB Barbados | ☒ KE Kenya | ☒ SC Seychelles |
| ☒ BG Bulgaria | ☒ KG Kyrgyzstan | ☐ SD Sudan |
| ☒ BR Brazil | ☒ KP Democratic People's Republic of Korea | ☒ SE Sweden |
| ☒ BY Belarus | ☒ KR Republic of Korea | ☒ SG Singapore |
| ☒ BZ Belize | ☒ KZ Kazakhstan | ☒ SK Slovakia |
| ☒ CA Canada | ☒ LC Saint Lucia | ☐ SL Sierra Leone |
| ☒ CH & LI Switzerland and Liechtenstein | ☒ LK Sri Lanka | ☒ TJ Tajikistan |
| ☒ CN China | ☐ LR Liberia | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ CO Colombia | ☐ LS Lesotho | ☒ TN Tunisia |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ LT Lithuania | ☒ TR Turkey |
| ☒ CU Cuba | ☒ LU Luxembourg | ☒ TT Trinidad and Tobago |
| ☒ CZ Czech Republic | ☒ LV Latvia | |
| ☒ DE Germany | ☒ MA Morocco | ☐ TZ United Republic of Tanzania |
| ☒ DK Denmark | ☒ MD Republic of Moldova | ☒ UA Ukraine |
| ☒ DM Dominica | | ☐ UG Uganda |
| ☒ DZ Algeria | ☐ MG Madagascar | ☒ US United States of America |
| ☒ EC Ecuador | ☒ MK The former Yugoslav Republic of Macedonia | |
| ☒ EE Estonia | ☒ MN Mongolia | ☒ UZ Uzbekistan |
| ☒ ES Spain | ☐ MWMalawi | ☒ VC Saint Vincent and the Grenadines |
| ☒ FI Finland | ☒ MX Mexico | ☒ VN Viet Nam |
| ☒ GB United Kingdom | ☒ MZ Mozambique | ☒ YU Yugoslavia |
| ☒ GD Grenada | ☐ NO Norway | ☒ ZA South Africa |
| ☒ GE Georgia | | ☐ ZM Zambia |
| ☒ GH Ghana | | ☒ ZW Zimbabwe |

Check-boxes below reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

- ☒ NI Nicaragua (from 6 March 2003)
- ☐ ☐

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

Supplemental Box

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

1. If, in any of the Boxes, except Boxes Nos. VIII(i) to (v) for which a special continuation box is provided, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No." (indicate the number of the Box) and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:
 - (i) If more than two persons are to be indicated as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below;
 - (ii) If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;
 - (iii) If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;
 - (iv) If, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;
 - (v) If, in Box No. V, the name of any State (or OAPI) is accompanied by the indication "patent of addition," or "certificate of addition," or if, in Box No. V, the name of the United States of America is accompanied by an indication "continuation" or "continuation-in-part": in such case, write "Continuation of Box No. V" and the name of each State involved (or OAPI), and after the name of each such State (or OAPI), the number of the parent title or parent application and the date of grant of the parent title or filing of the parent application;
 - (vi) If, in Box No. VI, there are more than five earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI.
2. If, with regard to the precautionary designation statement contained in Box No. V, the applicant wishes to exclude any State(s) from the scope of that statement: in such case, write "Designation(s) excluded from precautionary designation statement" and indicate the name or two-letter code of each State so excluded.

Continuation of Box No. II

Novartis AG is applicant for all designated States with the exception of: AT (Austria) and US (USA)

Continuation of Box No. III

Novartis Pharma GmbH is applicant for AT (Austria) only.

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application: * regional Office	international application: receiving Office
item (1) 22 March 2002 (22.03.02)	80/366,752	US		
item (2)				
item (3)				
item (4)				
item (5)				

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Country (or regional Office)

Box No. VIII DECLARATIONS

☐ **Box No. VIII (v)** **Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty :**

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING

This international application contains:		This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item):		Number of items
(a) In paper form, the following number of sheets:				
request (including declaration sheets)	: 6	1. ☒ fee calculation sheet	:	1
description (excluding sequence listings and/or tables related thereto)	: 27	2. ☐ original separate power of attorney	:	
claims	: 4	3. ☐ original general power of attorney	:	
abstract	: 1	4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV 38671 + 48171	:	2
drawings	:	5. ☐ statement explaining lack of signature	:	
Sub-total number of sheets	: 38	6. ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): (1)	:	
sequence listings	:	7. ☐ translation of international application into (language):	:	
tables related thereto	:	8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material	:	
(for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c) below)		9. ☐ sequence listings in computer readable form (indicate type and number of carriers)	:	
Total number of sheets	: 38	(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application):	:	
(b) ☐ only in computer readable form (Section 801(a)(i))		(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter	:	
(i) ☐ sequence listings		(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listings mentioned in left column	:	
(ii) ☐ tables related thereto		10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings (indicate type and number of carriers)	:	
(c) ☐ also in computer readable form (Section 801(a)(ii))		(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application)	:	
(i) ☐ sequence listings		(ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater)	:	
(ii) ☐ tables related thereto		(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column	:	
Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the		11. ☐ other (specify):	:	
☐ sequence listings:				
☐ tables related thereto:				
(additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)				
Figure of the drawings which should accompany the abstract:		Language of filing of the international application:	English	

Box No. X 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 request).

28.02.2003

In the name of the applicants
The representative

GROS, Florent AV 38671 + 48171

For receiving Office use only

1. Date of actual receipt of the purported international application:	2.1 MAR 2003	(21.03.03)	2. Drawings:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:			☐ received:
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):			☐ not received:
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid		

For International Bureau use only

Date of receipt of the record copy
by the International Bureau:

PATENT COOPERATION TREATY

From the RECEIVING OFFICE		Corporate Intellectual Property		3 1. März 2003		PCT	
To:		APPL. M/D		F/L PS		Copy:	
Gros, Florent NOVARTIS AG Corporate Intellectual Property Patent & Trademark Department CH-4002 Basel SUISSE		INVITATION TO CORRECT DEFECTS IN THE INTERNATIONAL APPLICATION (PCT Articles 3(4)(i) and 14(1) and Rule 26)					
		Date of mailing (day/month/year) 27. 03. 2003					
Applicant's or agent's file reference 4-32425A		REPLY DUE within two months from the above date of mailing					
International application No. PCT/EP 03/ 02978		International filing date (day/month/year) 21/03/2003					
Applicant NOVARTIS AG							

1. ☒ The applicant is hereby invited, within the time limit indicated above, to correct, in the international application as filed, the defects specified on the attached

☒ Annex A

☐ Annex B1 (text matter of the international application as filed)

☐ Annex C1 (drawings of the international application as filed)

Additional observations (if necessary): _____

HOW TO CORRECT THE DEFECTS ?

Correction must be submitted by filing a replacement sheet embodying the correction and a letter accompanying the replacement sheet, which shall draw attention to the difference between the replaced sheet and the replacement sheet. A correction may be stated in a letter only if it is of such a nature that it can be transferred from the letter to the record copy without adversely affecting the clarity and direct reproducibility of the sheet onto which the correction is to be transferred (Rule 26.4).

ATTENTION

Failure to correct the defects will result in the international application being considered withdrawn by this receiving Office (see Rule 26.5 for further details).

A copy of this invitation and any attachments has been sent to the International Bureau

☐ and the International Searching Authority.

Name and mailing address of the Receiving Office  European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer S. Aubers tel: (070) 340-2599
---	--

The receiving Office has found the following defects in the international application as filed:

1. As to signature* of the international application (Rules 4.15 and 90.4), the request:

- a. ☐ is not signed.
- b. ☐ is not signed by all the applicants.
- c. ☐ is not accompanied by the statement referred to in the check list in Box No. VIII of the request explaining the lack of the signature of an applicant for the designation of the United States of America.
- d. ☒ is signed by what appears to be an agent/common representative but
 - ☐ the international application is not accompanied by a power of attorney appointing him.
 - ☒ the power of attorney accompanying the international application was not signed by all the applicants.
- e. ☐ other (specify):

* All applicants must sign, including inventors if they are also applicants (e.g. where the United States of America is designated).

2. As to indications concerning the applicant, the request (Rules 4.4 and 4.5):

- a. ☐ does not properly indicate the applicant's name (specify):
- b. ☐ does not indicate the applicant's address.
- c. ☐ does not properly indicate the applicant's address (specify):
- d. ☐ does not indicate the applicant's nationality.
- e. ☐ does not indicate the applicant's residence.
- f. ☐ other (specify):

3. As to the language of certain elements of the international application, other than the description and claims (Rules 12.1(e) and 26.3(a) and (c)):

- a. ☐ the request is not in a language which is both a language accepted by this receiving Office and a language of publication, which are: ENGLISH, FRENCH or GERMAN.
- b. ☐ the text matter of the drawings is not in the language in which the international application is to be published, which is: ENGLISH.
- c. ☐ the abstract is not in the language in which the international application is to be published, which is: ENGLISH.

4. The title of the invention:

- a. ☐ is not indicated in Box No. I of the request (Rule 4.1(a)).
- b. ☐ is not indicated at the top of the first sheet of the description (Rule 5.1(a)).
- c. ☐ as appearing in Box No. I of the request is not identical with the title heading the description (Rule 5.1(a)).

5. As to the abstract (Rule 8):

- ☐ the international application does not contain an abstract.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE ACUERDO CON EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización de la Propiedad Intelectual Mundial
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
2 de Octubre del 2003 (02.10.2003)



PCT



(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/080070 A2

(51) Clasificación de Patente Inter.: A61K 31/64, 31/40, 31/015, 31/435, 31/21, A61P 5/50, A61K 31/404, 31/155, A61P 3/00

(74) Agente: GROS, Florent; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, Patent & Trademark Department, CH-4002 Basel (CH).

(21) Número de Solicitud Inter.: PCT/EP03/02978

(22) Fecha de Presentación Inter.: 21 de Marzo del 2003 (21.03.2003)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos de Prioridad:
60/366.752 22 de Marzo del 2002 (22.03.2002) US

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto AT, US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(71) Solicitante (sólo para AT): NOVARTIS PHARMA GMBH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventores: y
(75) Inventores/Solicitantes: DAMON, Robert, Edson [US/US]; 15 Timber Lane, Randolph, NJ 07869 (US). HUGHES, Thomas, Edward [US/US]; 89 Wilson Road, Concord, MA 01742 (US). BURKEY, Bryan [US/US]; 422 Lenox Ave., Westfield, NJ 07090 (US).

(81) Estados Designados (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, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LT, LU, LV, MA, MK, MN, MX, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Estados Designados (regional): patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM). Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR).

Publicada:
- Sin informe de búsqueda internacional y para volver a publicar después de recibir ese informe.

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, hacer referencia a "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al principio de cada emisión regular de la Gaceta del PCT.

(54) Título: COMBINACION DE COMPUESTOS ORGANICOS

(57) Resumen:

La presente invención se refiere a una combinación, en especial una composición farmacéutica, la cual comprende, como ingredientes activos: (i) un inhibidor de HMG-CoA-reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) (a) un potenciador de la secreción de insulina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o (b) un sensibilizante a la insulina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y en el caso de una composición farmacéutica, un vehículo farmacéuticamente aceptable.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
2 October 2003 (02.10.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/080070 A2(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/64,
31/40, 31/015, 31/435, 31/21, A61P 5/50, A61K 31/404,
31/155, A61P 3/00Road, Concord, MA 01742 (US). BURKEY, Bryan
[US/US]; 422 Lenox Ave., Westfield, NJ 07090 (US).

(21) International Application Number: PCT/EP03/02978

(74) Agent: GROS, Florent; Novartis AG, Corporate Intel-
lectual Property, CH-4002 Basel (CH).

(22) International Filing Date: 21 March 2003 (21.03.2003)

(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,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MX, NI, NO, NZ, OM,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SE, SG, SK, TJ, TM, TN, TR,
TT, UA, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/366,752 22 March 2002 (22.03.2002) US

(71) Applicant (*for all designated States except AT, US*): NO-
VARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel
(CH).(84) Designated States (*regional*): Eurasian patent (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,
IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).(71) Applicant (*for AT only*): NOVARTIS PHARMA GMBH
[AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): DAMON, Robert,
Edson [US/US]; 15 Timber Lane, Randolph, NJ 07869
(US). HUGHES, Thomas, Edward [US/US]; 89 WilsonFor two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guth-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: COMBINATION OF ORGANIC COMPOUNDS

(57) Abstract: The present invention relates to a combination, especially a pharmaceutical composition, comprising as active in-
gredients (i) a HMG-CoA reductase inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof; (ii) (a) an insulin secretion enhancer or
a pharmaceutically acceptable salt thereof or (b) an insulin sensitizer or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and, in case of a
pharmaceutical composition, a pharmaceutically acceptable carrier.

WO 03/080070 A2

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

Copy - to
GDF ✓

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 4-32425A	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP 03/02978	International filing date (day/month/year) 21/03/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 22/03/2002
Applicant NOVARTIS AG		

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

This International Search Report consists of a total of 07 sheets.

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

1. Basis of the report

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

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

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

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

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

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

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

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

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

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

COMBINATION COMPRISING AN HMG-COA REDUCTASE INHIBITOR AND AN INSULIN SECRETOR ENHANCER OR AN INSULIN SENSITIZER

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 36.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

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

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☐ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/02978

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/64 A61K31/435 A61K31/404 A61K31/40 A61K31/21
A61K31/155 A61K31/015 A61P5/50 A61P3/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 21602 A (DEVASTHALE PRATIK ; SQUIBB BRISTOL MYERS CO (US); CHEN SEAN (US); J) 29 March 2001 (2001-03-29) claims 37-40,44,45,50	1-17
X	WO 02 15892 A (NOVARTIS ERFINDE VERWALT GMBH ; NOVARTIS AG (CH); ALLISON MALCOLM (C) 28 February 2002 (2002-02-28) the whole document	1-17
X	WO 02 08188 A (MERCK & CO., INC (US/US); ACTON JOHN (US)) 31 January 2002 (2002-01-31) claim 30	1-5,10, 14-17
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 November 2003

Date of mailing of the international search report

09.12.03

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5618 Patentplan 2
NL - 2200 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Collura, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

67

International Application No

PCT/EP 03/02978

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 46206 A (GAUTHIER JACQUES YVES ;MERCK FROSST CANADA INC (CA); LAU CHEUK KUN) 28 June 2001 (2001-06-28) claim 29	1-5,10, 14-17
X	WO 00 45818 A (CAMERON NORMAN EUGENE ;UNIV ABERDEEN (GB); ASTRAZENECA UK LTD (GB)) 10 August 2000 (2000-08-10)	1-10, 14-17
A	claims 1-5,7-10	11-13

68

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 16 and 17 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
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:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
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:

see additional sheet

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.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1-17 (partially)

Composition comprising a HMG-CoA reductase inhibitor and an insulin secretion enhancer and use thereof.

2. Claims: 1-5, 10, 14-17 (partially)

Composition comprising a HMG-CoA reductase inhibitor and an insulin sensitizer and use thereof.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Since no clear identification of all the compounds which fall into the definitions "HMG-CoA reductase inhibitor", "insulin secretion enhancer" and "insulin sensitizer" is possible, there are no means for carrying out a meaningful search over the whole scope of present claims 1-17. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be clearly disclosed, namely those parts relating to the compounds specifically mentioned by chemical name in claims 1-5 and 7-13 and in the description.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/02978

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0121602	A	29-03-2001	
		AU 7593500 A	24-04-2001
		BR 0014189 A	20-08-2002
		CA 2388452 A1	29-03-2001
		CN 1374955 T	16-10-2002
		EP 1218361 A1	03-07-2002
		HU 0204416 A2	28-04-2003
		JP 2003509503 T	11-03-2003
		NO 20021408 A	14-05-2002
		TR 200200732 T2	21-10-2002
		WO 0121602 A1	29-03-2001
		US 2003069275 A1	10-04-2003
		US 2003096846 A1	22-05-2003
		US 2003087935 A1	08-05-2003
		US 6414002 B1	02-07-2002
WO 0215892	A	28-02-2002	
		AU 1495202 A	04-03-2002
		WO 0215892 A2	28-02-2002
WO 0208188	A	31-01-2002	
		AU 7705601 A	05-02-2002
		CA 2415742 A1	31-01-2002
		EP 1305285 A1	02-05-2003
		WO 0208188 A1	31-01-2002
		US 2002042441 A1	11-04-2002
WO 0146206	A	28-06-2001	
		AU 2336001 A	03-07-2001
		WO 0146206 A1	28-06-2001
		CA 2393367 A1	28-06-2001
		EP 1244678 A1	02-10-2002
		JP 2003518130 T	03-06-2003
		US 2002058644 A1	16-05-2002
WO 0045818	A	10-08-2000	
		AU 763970 B2	07-08-2003
		AU 2304700 A	25-08-2000
		BR 0007996 A	30-10-2001
		CA 2368186 A1	10-08-2000
		CN 1338937 T	06-03-2002
		CZ 20012806 A3	13-02-2002
		EE 200100405 A	15-10-2002
		EP 1150678 A1	07-11-2001
		WO 0045818 A1	10-08-2000
		HU 0105138 A2	29-04-2002
		JP 2002536332 T	29-10-2002
		NO 20013812 A	02-10-2001
		NZ 513061 A	30-06-2003
		PL 350312 A1	02-12-2002
		SK 11102001 A3	09-05-2002
		TR 200102229 T2	21-12-2001
		ZA 200105885 A	17-10-2002

**International Bureau of WIPO
PCT Examination Section
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20**

August 27, 2004

Your Ref:

**Our Ref:
NI CIP**

**Case: PC/4 -32425A
International Application No. PCT/EP 03/02978**

Ladies and Gentlemen

Please be informed of a change of address of the following inventor and applicant (for the United States of America only):

**new address: DAMON, Robert Edson
13 Jordan Road
Hopkinton, MA 01748
US**

Yours very truly

**In the name of the applicant
The representative**



GRUBB, Philip GA 36671

International Bureau of WIPO
PCT Examination Section
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20

August 27, 2004

Your Ref:

Our Ref:
NI CIP

Case: **PC/4 -32425A**
International Application No. **PCT/EP 03/02978**

Ladies and Gentlemen

Please be informed of a change of address of the following inventor and applicant (for the United States of America only):

new address: **DAMON, Robert Edson**
13 Jordan Road
Hopkinton, MA 01748
US

Yours very truly

In the name of the applicant
The representative



GRUBB, Philip GA 36671

International Bureau of WIPO
PCT Examination Section
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20

September 10, 2004

Your Ref:

Our Ref:
NI CIP

Case: PC/4 -32425A
International Application No. PCT/EP 03/02978

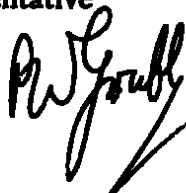
Ladies and Gentlemen

Please be informed of a change of address of the following inventor and applicant (for the United States of America only):

new address: Bryan BURKEY
53 Wedgemere Ave.
Winchester
MA 01980
US

Yours very truly

In the name of the applicant
The representative



GRUBB, Philip GA 36671

Aktenexemplar 1c

75

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/ _____

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 4-32425A	
International application No. PCT/EP 03/02978	International filing date (day/month/year) 21 March 2003 (21.03.03)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 22 March 2002 (22.03.02)	
Title of invention Combination of Organic Compounds			
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.) Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH		Telephone No. +4161 324 11 11	
		Facsimile No. +4161 322 75 32	
		Teleprinter No.	
		Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: CH		State (that is, country) of residence: CH	
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.) Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT			
State (that is, country) of nationality: AT		State (that is, country) of residence: AT	
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.) DAMON, Robert Edson 15 Timber Lane Randolph, NJ 07869 US			
State (that is, country) of nationality: US		State (that is, country) of residence: US	
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.			

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

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

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

HUGHES, Thomas Edward
89 Wilson Road
Concord MA 01742
US

State (that is, country) of nationality:
US

State (that is, country) of residence:
US

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.)

BURKEY, Bryan
422 Lenox Ave.
Westfield, NJ 07090
US

State (that is, country) of nationality:
US

State (that is, country) of residence:
US

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 CORRESPONDENCE

The following person is ☒ agent ☐ common representative
and ☒ 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: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)</i> GROS, Florent Novartis AG Corporate Intellectual Property 4002 Basel CH	Telephone No. +4161 324 11 11
	Facsimile No. +4161 322 75 32
	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 filed
 - the description ☐ as originally filed
☐ as amended under Article 34
 - the claims ☐ as originally filed
☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)
☐ as amended under Article 34
 - the drawings ☐ as originally filed
☐ as amended under Article 34
2. ☐ 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:

Sheet No. 4.

International application No.
PCT/EP 03/02978

Box No. VI CHECK LIST

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

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

For International Preliminary Examining Authority use only

received	not received
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐

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

- | | |
|--|---|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listings in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | 8. ☐ other (specify): |

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).

In the name of the applicants
The representative

01.10.2003

GROS, Florent AV 36671 + 46171

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:

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Demand

<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> International application No. PCT/EP 03/02978 </td> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> Applicant's or agent's file reference 4-32425A </td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 5px;"> Applicant Novartis AG et al. </td> </tr> </table>	International application No. PCT/EP 03/02978	Applicant's or agent's file reference 4-32425A	Applicant Novartis AG et al.		For International Preliminary Examining Authority use only				
International application No. PCT/EP 03/02978	Applicant's or agent's file reference 4-32425A								
Applicant Novartis AG et al.									
CALCULATION OF PRESCRIBED FEES 1. Preliminary examination fee EUR 1530.- P 2. Handling fee (Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 25% of the handling fee.) EUR 159.- H 3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box EUR 1689.- TOTAL									
MODE OF PAYMENT <table style="width: 100%; margin-top: 10px;"> <tr> <td>☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)</td> <td>☐ cash</td> </tr> <tr> <td>☐ cheque</td> <td>☐ revenue stamps</td> </tr> <tr> <td>☐ postal money order</td> <td>☐ coupons</td> </tr> <tr> <td>☐ bank draft</td> <td>☐ other (specify):</td> </tr> </table>		☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)	☐ cash	☐ cheque	☐ revenue stamps	☐ postal money order	☐ coupons	☐ bank draft	☐ other (specify):
☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)	☐ cash								
☐ cheque	☐ revenue stamps								
☐ postal money order	☐ coupons								
☐ bank draft	☐ other (specify):								
AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT <i>(This mode of payment may not be available at all IPEAs)</i> <table style="width: 100%; margin-top: 10px;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> ☒ Authorization to charge the total fees indicated above. ☒ (This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit) Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above. </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> IPEA/ EP _____ Deposit Account No.: 2811 0031 Date: 01.10.2003 Name: Novartis AG Signature: <i>H. Amis</i> <i>Elizaveta</i> </td> </tr> </table>		☒ Authorization to charge the total fees indicated above. ☒ (This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit) Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	IPEA/ EP _____ Deposit Account No.: 2811 0031 Date: 01.10.2003 Name: Novartis AG Signature: <i>H. Amis</i> <i>Elizaveta</i>						
☒ Authorization to charge the total fees indicated above. ☒ (This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit) Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	IPEA/ EP _____ Deposit Account No.: 2811 0031 Date: 01.10.2003 Name: Novartis AG Signature: <i>H. Amis</i> <i>Elizaveta</i>								

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA	()	INCOMPLETA () ()

	USUARIO	RADICADOR
DISEÑO INDUSTRIAL ()	()	()
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA	()	INCOMPLETA () ()

	USUARIO	RADICADOR
ESQUEMA DE TRAZADO ()	()	()
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA	()	INCOMPLETA () ()

Firma Responsable:



Fecha:

81

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado
NOVARTIS AG

Oficio N°
10055

ASUNTO

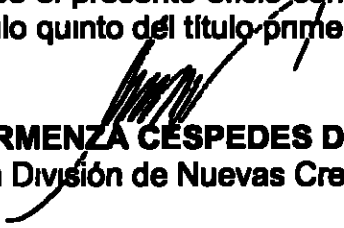
Radicación N°	04-98754
Solicitud internacional	PCT/EP03/02978
Fecha inicio fase nacional	2004-10-22
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

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 Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que

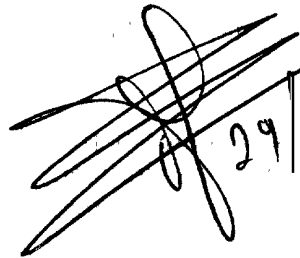
- La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando éste fuere una persona jurídica
- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art 26-k Decisión 486)
- El solicitante debe aclarar si la solicitud corresponde al Capítulo I ó II del PCT, porque la indicación en el petitorio no corresponde a los documentos del expediente, en caso necesario adjuntar los documentos que corresponden
- El solicitante debe presentar un nuevo título, que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente (Regla 4.3 PCT, Art 27, 27 Decisión 486, Circular Unica 5.2.9)

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 Unica N° 10 de 2001.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,
29 Feb 2020
202063

 29/10/2004