



No. 04-098754- -00006-0000

Fecha: 2008-07-15 08:56:10 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 15**Clarke, Modet & C^o**
COLOMBIA**ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS**
Intellectual Property

2727/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.Re: Expediente No. 04-098754
Solicitud de patente a nombre de NOVARTIS AG

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53 Piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **NOVARTIS AG**, domiciliadas en Basilea, Suiza, solicitantes de la patente de la referencia, me permito dar respuesta al oficio N° 3166 de 29 de febrero de 2008 correspondiente al concepto técnico 327, para lo cual se solicitó prórroga el día 22 de mayo de 2008 y manifestar lo siguiente:

1. Modificación de la Solicitud

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial el capítulo reivindicatorio en el cual se han realizado las siguientes modificaciones:

- 1.1. La nueva reivindicación 1 se basa en la información de las reivindicaciones 1 y 11 originales y tiene soporte en la página 7 de la descripción.
- 1.2. La nueva reivindicación 2 se basa la antigua reivindicación 3 y tiene soporte en la página 5 de la descripción.
- 1.3. La nueva reivindicación 3 se basa las antigua reivindicación 4 y tiene soporte en la página 5 de la descripción.

- 1.4. La nueva reivindicación 4 tiene soporte en las páginas 12 y 13 de la descripción.
- 1.5. La nueva reivindicación 5 se basa las páginas 12 y 13 de la descripción.
- 1.6. La nueva reivindicación 6 tiene soporte en la página 29 de la descripción.
- 1.7. La nueva reivindicación 7 tiene soporte en la página 29 de la descripción.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían en ningún sentido la materia objeto de la presente solicitud y se encuentran debidamente sustentadas por la descripción.

Para este efecto, me permito acompañar el recibo No. 08-53,993 de 8 de julio de 2008, con lo cual queda cubierta la tasa correspondiente a la modificación de una solicitud de patente en cuanto a sus reivindicaciones.

2. Claridad de la solicitud

- 2.1. Ese despacho indica que no se encontraron datos comparativos con las composiciones previamente divulgadas en el estado de la técnica que demuestren un efecto sinérgico y ventajas de las combinaciones específicas.

Con todo respeto hacemos énfasis en el hecho que la normatividad andina de ninguna manera impone al solicitante la obligación de incluir dentro del contenido de la descripción una serie de datos comparativos que demuestren el efecto inesperado de la invención, como pretende exigir el examinador.

La norma es clara en indicar los requisitos de la descripción en el artículo 28, en el cual se establece que *“La descripción deberá divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla. La descripción de la invención indicará el nombre de la invención e incluirá la siguiente información:*

- a. el sector tecnológico al que se refiere o al cual se aplica la invención;*
- b. la tecnología anterior conocida por el solicitante que fuese útil para la comprensión y el examen de la invención, y las referencias a los documentos y publicaciones anteriores relativas a dicha tecnología;*

- c. *una descripción de la invención en términos que permitan la comprensión del problema técnico y de la solución aportada por la invención, exponiendo las diferencias y eventuales ventajas con respecto a la tecnología anterior;*
- d. *una reseña sobre los dibujos, cuando los hubiera;*
- e. *una descripción de la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención, utilizando ejemplos y referencias a los dibujos, de ser éstos pertinentes; y,*
- f. *una indicación de la manera en que la invención satisface la condición de ser susceptible de aplicación industrial, si ello no fuese evidente de la descripción o de la naturaleza de la invención.”*

Como el examinador podrá corroborar, dicho artículo no precisa que deban incluirse datos experimentales.

No obstante, el solicitante anexa a este memorial datos experimentales donde se evidencian las ventajas presentadas por la invención que aquí se reivindica. | ✓

2.2. Ese despacho también cuestiona la claridad de algunas reivindicaciones.

Las nuevas reivindicaciones 1 a 7 son claras toda vez que permiten delimitar de manera precisa el objeto de la invención y sus características novedosas. | ✓

3. Excepciones a la patentabilidad

Las reivindicaciones 16 y 17 del capítulo original han sido eliminadas.

4. Novedad

De acuerdo con las modificaciones realizadas, los documentos D1 y D2 no afecta la novedad de la invención puesto que ninguno de ellos divulga una combinación específica que comprenda (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina, también conocido como vildagliptina, y 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. |

Además, el estado del arte tampoco indica ni enseña que un compuesto para aumentar la secreción de insulina sea la vildagliptina, ni que dicho compuesto |

presenta un efecto positivo inesperado sobre el perfil de lípidos y sobre la hipertensión.

Sumado a lo anterior, las anterioridades citadas no mencionan ni sugieren que específicamente el compuesto de vildagliptina sería usado en combinación con un inhibidor de HMG-CoA-reductasa para el tratamiento especialmente de diabetes, hiperlipidemia, dislipidemia o hipertensión.

5. Nivel Inventivo.

De acuerdo con el examinador, el estado del arte más cercano con relación al nivel inventivo parece ser D2. Como se mencionó anteriormente, D2 no divulga una composición farmacéutica que comprende (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina, ni independientemente ni en combinación con un inhibidor de HMG-CoA-reductasa.

Ahora bien, es conocido que (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina, es útil para el tratamiento de la diabetes. También es sabido que la diabetes frecuentemente se asocia con otras enfermedades como: hipertensión, hiperlipidemia y/o dislipidemia. En consecuencia, aún existe la necesidad de encontrar un tratamiento médico apropiado para los pacientes diabéticos.

A. Efecto positivo sobre el perfil de lípidos:

El solicitante ha establecido que vildagliptina produce un efecto positivo inesperado sobre el perfil de lípidos. Los resultados clínicos anexos a este memorial soportan las enseñanzas de la solicitud de patente (página 1 y 2).

Basado en este hecho, vildagliptina puede ser considerada como un nuevo e ideal patrón de combinación para inhibidores de HMG-CoA-reductasa.

Uno de los problemas solucionados por la presente invención es encontrar nuevas terapias para el tratamiento de hiperlipidemia, especialmente para pacientes diabéticos que sufren de dicha anormalidad.

Actualmente, los pacientes diabéticos que sufren de hiperlipidemia tienen que combinar medicamentos anti-diabetes con medicamentos para disminuir lípidos. Inhibidores de HMG-CoA-reductasa son conocidos como el tratamiento terapéutico estandarizado para controlar el perfil de lípidos en humanos. Si el nivel de lípidos no es apropiadamente controlado, un segundo medicamento para reducir lípidos debe ser administrado al paciente o la dosis debe ser incrementada. El aumento de la dosis o la adición del segundo medicamento puede también resultar en un acrecentamiento de los efectos laterales.

En el estado de la técnica no se encuentran reportes que indiquen que el compuesto vildagliptina tiene un efecto positivo sobre el nivel de lípidos y puede ser usada como segunda droga para la reducción de lípidos.

En vista de la información anterior, el uso de vildagliptina en combinación con inhibidores de HMG-CoA-reductasa para el control del perfil de lípidos en humanos es una terapia novedosa, con efectos inesperados, para el tratamiento de la hiperlipidemia, especialmente, para el tratamiento de pacientes diabéticos que sufren de esta enfermedad.

B. Efecto positivo sobre el perfil de lípidos:

El solicitante también ha determinado que vildagliptina produce un efecto positivo inesperado sobre la presión sanguínea. Los resultados de los estudios clínicos anexos a este memorial (página 1) soportan las enseñanzas de la presente solicitud (páginas 7 a 13 y línea 8 de la página 34 a línea 2 de la página 35)

Con mucha frecuencia los pacientes que sufren de diabetes también sufren de hipertensión e hiperlipidemia. Uno de los problemas solucionados por la presente invención es encontrar nuevas terapias para el tratamiento de la hipertensión, especialmente, para el tratamiento de pacientes diabéticos que sufren de esta enfermedad.

Entonces, basándose en el hallazgo del solicitante, la vildagliptina como patrón de combinación de inhibidores de HMG-CoA-reductasa proveería una mejoría inesperada en el tratamiento de pacientes, especialmente, para el tratamiento de pacientes diabéticos que sufren de diabetes melitus tipo 2 e hipertensión. Definitivamente, vildagliptina ayudaría al control de la presión sanguínea a través de una ruta novedosa e innovadora, además de controlar el nivel de glucosa.

Otras ventajas de las combinaciones que aquí se reivindican son expuestas en las páginas 29 a 35 de la descripción.

Teniendo en cuenta los argumentos anteriores, el solicitante considera que estas novedosas e innovadoras combinaciones pueden cubrir la necesidad de encontrar tratamientos médicos especialmente para el tratamiento de pacientes diabéticos que sufren hipertensión e hiperlipidemia.

Como se mencionó en los párrafos anteriores, el solicitante anexa los resultados de dos estudios clínicos, que muestran como la combinación de (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina en combinación con un inhibidor de HMG-CoA-reductasa presenta un efecto sinérgico positivo inesperado tanto sobre el incremento del nivel de lípidos como en la presión en sangre.

Esta información es suministrada como evidencia del nivel inventivo de la invención que aquí se reclama, pues no puede ser incluida dentro de la descripción, toda vez que su incorporación sería contraria a lo establecido por el artículo 34 de la Decisión 486.

Siendo así, es claro que la presente invención también cumple con todos los requisitos de patentabilidad.

Considerando los argumentos anteriores solicitamos a ese despacho eliminar las objeciones planteadas en el concepto técnico 0327, oficio 3166 y proceder a la concesión de la presente solicitud.

Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C.39.779.452 de Usaquén
T.P. 68228
Cód. 5376

Anexo: Resultados de Pruebas Clínicas.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-098754- -00006-0000

Fecha: 2008-07-15 08:56:10 Dep. 2020 NUECREACIONE
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
 Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 15

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 53,993
 FECHA : JULIO 8 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	79508623	08/07/2008	41,350,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEHAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

SDN: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2727/8

144
Soporte para el efecto positivo e inesperado en el perfil
lípidico.

El compuesto pirrolidina, 1-[(3-hidroxi-1-
adamantil)amino]acetil-2-ciano, (S) se conoce también como
vildagliptina o LAF237.

Ventajas de seguridad y tolerabilidad de la inhibición DPP-4
para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

MA Baron, S Dejager, A Schweizer, JE Foley

Antecedentes y objetivos: la vildagliptina es un inhibidor
DPP-4 potente y específico que mejora el control glucémico al
incrementar la sensibilidad de las células α y β pancreáticas
a la glucosa. La experiencia clínica con la vildagliptina
para datos sugiere que mientras su eficacia es similar a
aquella de los agentes utilizados comúnmente, mejora el
control glucémico al inhibir DPP-4 puede proporcionar un
mejor perfil de seguridad y tolerabilidad. El propósito de
este trabajo es discutir la tolerabilidad de la monoterapia
de vildagliptina en comparación con la mertformina (Met) y
las tiazolidinedionas (TZD).

Métodos: Los datos se extraen de tres multicentros,
aleatorizados, con estudios de monoterapia de doble grupo
paralelo cegado desarrollados en pacientes naïve-droga (pts)
con diabetes tipo 2 (T2DM). El estudio LAF2309 comparado con
vildagliptina a 50 mg de bid y Met titulado a 1000 mg bid

NOTA: Los ensayos y resultados no son de una composición
q' combine i y ii, sino del compuesto i

durante 52 semanas de tratamiento. El estudio LAF2327 compara vildagliptina 50 mg bid y rosiglitazona (Rosi) 8 mg qd durante tratamiento de 24 semanas. El LAF2355 es un estudio de 24 semanas que incluye una vildagliptina 100 mg qd y una pioglitazona (Pio) 30 mg qd de tratamiento objetivo.

Resultados: En el estudio LAF2309 el cambio medio ajustado (Δ AMA) en HbA_{1c} en pts tratado con vildagliptina es $-1.0 \pm 0.1\%$ y que en el pts tratado con Met es $-1.4 \pm 0.1\%$. Sin embargo, un porcentaje mayor significativo de pts tratado con Met (43.7%) reporta uno o más efectos colaterales gastrointestinales (GI) que el pts tratado con vildagliptina (21.8% $P < 0.001$). La diarrea se reporta por 26.2 vs 6.0% de pts que recibe Met vs vildagliptina; náusea por 2.3 vs 3.3%; dolor abdominal, por 7.1 vs 2.3%; dispepsia, por 4.8 vs 1.2%; vómito, por 4.4 vs 2.1% y flatulencia. Por 4.0 vs 1.0%. Adicionalmente un porcentaje mayor de pts en el grupo Met (7.1%) se discontinúa debido a un evento adverso que aquel del grupo Vildagliptina (4.2%). En el estudio LAF2327 el Δ AMA HbA_{1c} es $-1.1 \pm 0.1\%$ en pts tratada con vildagliptina y $1.3 \pm 0.1\%$ en pts tratado con Rosi. Un porcentaje mayor de algunos de los pacientes tratados con Rosi (64.0%) reportaron uno o más efectos colaterales que el grupo de pts tratado con vildagliptina; la hiperlipidemia, reportó por 2.6 vs 1.0% y ganancia de peso, reportó por 2.6 vs 0.8%, con relación a Rosi, la monoterapia de vildagliptina mejoró el perfil lípido de ayuno. Esto incluye un 9.4% de reducción en los triglicéridos ($P < 0.01$). Una reducción de 13.6% en el total de colesterol ($P < 0.001$), una reducción de

16.1% en LDL ($P < 0.001$). Una reducción de 15.8% sin HDL ($P < 0.001$ y una reducción de 8.3% en colesterol VLDL ($P = 0.007$). La vildagliptina no tiene efecto en el peso corporal ($\Delta = -0.3 \pm 0.2$ kg) mientras que el Rosi incrementa el peso corporal ($\Delta = 1.6 \pm 0.3$ kg, $P < 0.001$ vs vildagliptina). En el estudio LAF2355 el Δ HbA_{1c} es $-1.1 \pm 0.1\%$ en pts tratado con vildagliptina y $-1.4 \pm 0.1\%$ en pts tratado con Pio. Aunque la incidencia total de los efectos colaterales es similar en los grupos vildagliptina (51.0%) y Pio (51.6%), el edema periférico se reporta por 9.3% de pts tratado con Pio y por 5.2% del pts tratado con vildagliptina. El incremento del peso se reporta como un evento adverso en 5.0% del grupo Pio y 0.7% en el grupo vildagliptina. La vildagliptina no afecta el peso corporal ($\Delta = 0.2 \pm 0.3$ kg) pero el peso corporal se incrementa en el pts tratado con Pio ($\Delta = 1.5 \pm 0.3$ %). Aunque se hacen las comparaciones no estadísticas de los parámetros lípidos de ayuno en pts en la vildagliptina y los objetivos de monoterapia Pio, el colesterol total y el colesterol LDL se reducen en pts tratado con vildagliptina y se incrementan en el pts tratado con Pio.

Conclusiones: la monoterapia de vildagliptina en el pts naïve-droga consistentemente produce una mejora clínicamente significativa en el control glucémico sin incrementar el peso corporal. Esto se asocia con un mejoramiento del perfil lípido y menor edema relacionado a los TZD y con mejor significancia de la tolerabilidad GY que la mertformina.

Soporte para el efecto positivo e inesperado en el perfil lípido.

El compuesto pirridolina, 1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cian, (S) se conoce también como vildagliptina o LAF237.

Reducción en la presión sanguínea en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con vildagliptina como monoterapia o en combinación con metformina.

A Nathwani, A LeBeaut, S Byiers, C Gimpelewicz, I Chang
Basel, Suiza, E Hanover, NJ, USA.

Antecedentes y objetivos: la vildagliptina es un inhibidor DPP-4 que mejora el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2 (T2DM) principalmente vía péptido similar a glucagon (GLP-1) mediado por mejoramiento en la función pancreática. La vildagliptina reduce el HbA_{1c} cuando se da como monoterapia o en combinación con metformina. Para mejor entendimiento la influencia potencial de la vildagliptina en otros factores de riesgo CV, se evalúa en los efectos de la vildagliptina en la presión sanguínea.

Métodos: La tensión arterial en sedestación se ensaya en las visitas clínicas durante dos multicentros de 24 semanas, aleatorizados, con estudios controlados de placebo doble ciego (PBO) en pacientes con T2DM. En el estudio de monoterapia, la vildagliptina (50 mg qd, 50 mg bid o 100 mg

qd) o PBO se da a pacientes con naïve-droga. En la combinación con el estudio de terapia, la vildagliptina de 50 mg qd o el bid o PBO se dan a pacientes que continúan con un régimen estable de metformina (≥ 1500 mg/d).

Resultados: En un estudio de monoterapia, en pacientes aleatorizados a vildagliptina de 50 mg qd (n=155), 50 mg de bid (n=145) y 100 mg qd (n=154) la presión sanguínea de línea base diastólica/sistólica se promedia 131.5/80.6, 133.0/81.4 y 131.7/80 mmHg, respectivamente. Al finalizar las 24 semanas de tratamiento, la presión sanguínea se reduce en 1.4/1.0, 4.1/2.7 y 3.0/1.4 mmHg, respectivamente. La línea base de la sangre en pacientes aleatorizados a PBO (n=151) promedian 131.3/81.2 mmHG y se reducen por 1.5/0.9 mmHg. Así como monoterapia, la vildagliptina 100 mg/día, mientras se da como una dosis diaria única o en dosis divididas, reduce la presión sanguínea con relación al PBO. En el estudio de terapia de combinación, la presión sanguínea de línea base promedia 131.2/80.2 y 134.1/80.8 mmHg en pacientes aleatorizados a 50 mg qd (n=174) y 50 mg bid (n=176), respectivamente. Al final de la semana 24 de tratamiento con la vildagliptina agregada a la merformina, la presión sanguínea se ha reducido en 2.0/0.8 y 3.5/2.2 mmHg en los pacientes que reciben 50 mg qd o 50 mg bid, respectivamente. En los pacientes aleatorizados en PBO agregado a la merformina (n=175), la presión sanguínea de línea base se promedia 133.3/79.8 mmHg y se reduce a 0.8/0.1 mmHg.

REIVINDICACIONES

- 1) Una combinación de al 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) (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 2) 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.
- 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 fluvastatina, pitavastatina, y simvastatina.
- 4) Una combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el inhibidor de HMG-CoA-reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es atorvastatina.
- 5) Una combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el

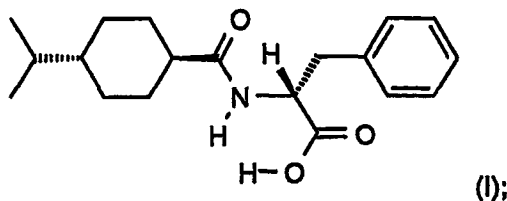
Combinations

The present invention relates to a combination, especially a pharmaceutical composition, comprising

- (a) an insulin secretion enhancer or a pharmaceutically acceptable salt thereof and
- (b) at least one of the active ingredients selected from the group consisting of
 - (i) HMG-Co-A reductase inhibitors or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and
 - (ii) ACE inhibitors or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and,
 in case of a pharmaceutical composition, a pharmaceutically acceptable carrier.

Insulin secretion enhancers are active ingredients that have the property to promote the secretion of insulin from pancreatic β -cells. Examples of insulin secretion enhancers are sulfonylureas (SU), especially those which promote the secretion of insulin from pancreatic β -cells by transmitting signals of insulin secretion via SU receptors in the cell membrane, including (but are not limited to) tolbutamide; chlorpropamide; tolazamide; acetohexamide; 4-chloro-N-[(1-pyrrolidinylamino)carbonyl]-benzensulfonamide (glycopyramide); glibenclamide (glyburide); gliclazide; 1-butyl-3-metanylylurea; carbutamide; glibonuride; glipizide; gliquidone; glioxepid; glybuthiazole; glibuzole; glyhexamide; glymidine; glypinamide; phenbutamide; and tolycyclamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Insulin secretion enhancers furthermore include short-acting insulin secretion enhancers, such as the new phenylalanine derivative nateglinide [N-(trans-4-isopropylcyclohexyl-carbonyl)-D-phenylalanine] (cf. EP 196222 and EP 526171) of the formula



repaglinide [(S)-2-ethoxy-4-{2-[[3-methyl-1-[2-(1-piperidinyl)phenyl]butyl]amino]-2-oxoethyl}benzoic acid – cf. EP 589874]; calcium (2S)-2-benzyl-3-(cis-hexahydro-2-isoindolnlylcarbonyl)-propionate dihydrate (mitiglinide – cf. EP 507534); furthermore

- 2 -

representatives of the new generation of SUs such as glimepiride (cf. EP 31058); and in free or pharmaceutically acceptable salt form.

Insulin secretion enhancers likewise include the long-acting insulin secretion enhancer DPP-IV inhibitors, GLP1 and GLP1 agonists.

DPP-IV is responsible for inactivating GLP-1. More particularly, DPP-IV generates a GLP-1 receptor antagonist and thereby shortens the physiological response to GLP-1. GLP-1 is a major stimulator of pancreatic insulin secretion and has direct beneficial effects on glucose disposal.

The DPP-IV inhibitor can be peptidic or, preferably, non-peptidic. DPP-IV inhibitors are in each case generically and specifically disclosed e.g. in WO 98/19998, DE 196 16 486 A1, WO 00/34241 and WO 95/15309, in each case in particular in the compound claims and the final products of the working examples, the subject-matter of the final products, the pharmaceutical preparations and the claims are hereby incorporated into the present application by reference to these publications. Preferred are those compounds that are specifically disclosed in Example 3 of WO 98/19998 and Example 1 of WO 00/34241, respectively.

GLP-1 is a insulinotropic protein which was described, e.g., by W.E. Schmidt et al. in Diabetologia 28, 1985, 704-707 and in US 5,705,483.

The term "GLP-1 agonists" used herein means variants and analogs of GLP-1(7-36)NH₂ which are disclosed in particular in US 5,120,712, US 5,118,666, US 5,512,549, WO 91/11457 and by C. Orskov et al in J. Biol. Chem. 264 (1989) 12826. The term "GLP-1 agonists" comprises especially compounds like GLP-1(7-37), in which compound the carboxy-terminal amide functionality of Arg³⁶ is displaced with Gly at the 37th position of the GLP-1(7-36)NH₂ molecule and variants and analogs thereof including GLN⁹-GLP-1(7-37), D-GLN⁹-GLP-1(7-37), acetyl LYS⁹-GLP-1(7-37), LYS¹⁸-GLP-1(7-37) and, in particular, GLP-1(7-37)OH, VAL⁸-GLP-1(7-37), GLY⁸-GLP-1(7-37), THR⁸-GLP-1(7-37), MET⁸-GLP-1(7-37) and 4-imidazopropionyl-GLP-1. Special preference is also given to the GLP agonist analog exendin-4, described by Greig et al in Diabetologia 1999, 42, 45-50.

- 3 -

A preferred insulin secretion enhancer is repaglinide, most preferred is nateglinide.

The term nateglinide likewise comprises crystal modifications such as disclosed in EP 0526171 B1 or US 5,488,510, respectively, the subject matter of which, especially with respect to the identification, manufacture and characterization of crystal modifications, is herewith incorporated by reference to this application, especially the subject matter of claims 8 to 10 (H-form crystal modification) as well as the corresponding references to the B-form crystal modification.

The term "short-acting insulin secretion enhancer" comprises corresponding agents with a maximum secretion of insulin that is attained within one hour, preferably within 30 minutes, after the administration of the agent, most preferably within 20 minutes having a biological half-life, $T_{1/2}$, of less than two hours, preferably, 1.5 hours. The term long-acting insulin secretion enhancer" comprises corresponding agents with a maximum secretion of insulin that is attained more than one hour after administration of the agent.

HMG-Co-A reductase inhibitors (also called β -hydroxy- β -methylglutaryl-co-enzyme-A reductase inhibitors) are understood to be those active agents that may be used to lower the lipid levels including cholesterol, especially LDL-cholesterol, in blood.

The class of HMG-Co-A reductase inhibitors comprises compounds having differing structural features. For example, mention may be made of the compounds that are selected from the group consisting of atorvastatin (cf. EP 680320), cerivastatin (cf. EP 491226), fluvastatin (cf. US 5354772), pitavastatin (cf. EP 304063), lovastatin (cf. EP 22478), pravastatin (cf. UK 2077264), rosuvastatin (ZD 4522 or S 4522) and simvastatin (cf. EP 33538), or, in each case, a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Preferred HMG-Co-A reductase inhibitors are those agents that have been marketed, most preferred is fluvastatin, atorvastatin, pitavastatin or simvastatin or, in each case, a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The interruption of the enzymatic degradation of angiotensin I to angiotensin II with so-called ACE-inhibitors (also called angiotensin converting enzyme inhibitors) is a successful

- 4 -

variant for the regulation of blood pressure and thus also makes available a therapeutic method for the treatment of congestive heart failure.

The class of ACE inhibitors comprises compounds having differing structural features. For example, mention may be made of the compounds which are selected from the group consisting of alacepril (cf. EP 7477), benazepril (cf. EP 72352), benazeprilat (cf. EP 72352), captopril (cf. US 4105776), ceronapril (cf. EP 229520), cilazapril (cf. EP 94095), delapril (cf. EP 51391), enalapril (cf. EP 12401), enaprilat (cf. EP 12401), fosinopril (cf. EP 53902), imidapril (cf. EP 95163), lisinopril (cf. EP 12401), moxetipril (cf. ZA 82/3779), perindopril (cf. EP 49658), quinapril (cf. EP 49605), ramipril (cf. EP 79022), spirapril (cf. EP 50800), temocapril (cf. EP 161801), andtrandolapril (cf. EP 551927), or, in each case, a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Preferred ACE inhibitors are those agents that have been marketed, most preferred are benazepril and enalapril.

Especially preferred is a combination of nateglinide or a pharmaceutically acceptable salt thereof and fluvastatin, pitavastatin and simvastatin or, in each case, a pharmaceutically acceptable salt thereof. Furthermore, a combination of nateglinide or a pharmaceutically acceptable salt thereof and benazepril, benazeprilat, enalapril or enalaprilat or, in each case a pharmaceutically acceptable salt thereof is preferred.

The corresponding active ingredients or pharmaceutically acceptable salts thereof may also be used in form of a solvate, such as a hydrate or including other solvents, used for crystallization.

The corresponding active ingredients or a pharmaceutically acceptable salts thereof may also be used in form of a solvate, such as a hydrate or including other solvents, used for crystallization.

The structure of the active agents identified by generic or tradenames may be taken from the actual edition of the standard compendium "The Merck Index" or from databases, e.g. Patents International (e.g. IMS World Publications). The corresponding content thereof is hereby incorporated by reference. Any person skilled in the art is fully enabled to identify

- 5 -

the active agents and, based on these references, likewise enabled to manufacture and test the pharmaceutical indications and properties in standard test models, both in vitro and in vivo.

The combination according to the present invention comprises

- (1) both an insulin secretion enhancer or a pharmaceutically acceptable salt thereof and at least one HMG-Co-A reductase inhibitor; or
- (2) both an insulin secretion enhancer or a pharmaceutically acceptable salt thereof and at least one ACE inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof; or
- (3) an insulin secretion enhancer or a pharmaceutically acceptable salt thereof and at least one HMG-Co-A reductase inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof and at least one ACE inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The compounds to be combined can be present as pharmaceutically acceptable salts. If these compounds have, for example, at least one basic center, they can form acid addition salts. Corresponding acid addition salts can also be formed having, if desired, an additionally present basic center. The compounds having an acid group (for example COOH) can also form salts with bases.

The pharmaceutical activities as effected by administration of representatives of the class of insulin secretion enhancers, HMG-Co-A reductase inhibitors or ACE inhibitors respectively, or of the combination of active agents used according to the present invention can be demonstrated e.g. by using corresponding pharmacological models known in the pertinent art. The person skilled in the pertinent art is fully enabled to select a relevant animal test model to prove the hereinbefore and hereinafter indicated therapeutic indications and beneficial effects.

To evaluate the antihypertensive activity of the combination according to the invention, for example, the methodology as described by Lovenberg W: Animal models for hypertension research. Prog. Clin. Biol. Res. 1987, 229, 225-240 may be applied. For the evaluation that the combination according to the present invention may be used for the treatment of congestive heart failure, for example, the methods as disclosed by Smith HJ, Nuttall A: Experimental models of heart failure. Cardiovasc Res 1985, 19, 181-186 may be applied. Molecular approaches such as transgenic methods are also described, for example by Luft

- 6 -

et al.: Hypertension-induced end-organ damage. A new transgenic approach for an old problem. Hypertension 1999, 33, 212-218.

The insulin secretion enhancing properties of the combination according to the present invention may be determined by following the methodology as disclosed, for example, in the publication of T.Ikenoue et al. Biol.Pharm.Bull. 29(4), 354-359 (1997).

The corresponding subject matter of these four references is herewith incorporated by reference in this specification.

To evaluate the HMG-Co-A reductase inhibitory activities of the combination according to the invention, for example, may be determined by following the methodology as disclosed, for example, in US 4,739,073 or US 5,354,772, respectively. The corresponding subject matter of these two references is herewith incorporated by reference in this specification.

Accordingly, the combination according to the present invention may be used, e.g., for the treatment of diseases and disorders associated with conversion of angiotensin I to angiotensin II and with hypoglycemia. Especially, the combination according to the present invention may be used e.g., for the prevention, delay of progression or treatment of diseases and disorders selected from the group consisting of hyperglycemia, hyperinsulinaemia, hyperlipidaemia, insulin resistance, impaired glucose metabolism, conditions of impaired glucose tolerance (IGT), conditions of impaired fasting plasma glucose, obesity, diabetic retinopathy, macular degeneration, cataracts, diabetic nephropathy, glomerulosclerosis, diabetic neuropathy, erectile dysfunction, premenstrual syndrome, coronary heart disease, hypertension, especially ISH, angina pectoris, myocardial infarction, stroke, vascular restenosis, endothelial dysfunction, impaired vascular compliance, skin and connective tissue disorders, foot ulcerations and ulcerative colitis. Preferably, said combination may be used for the treatment of hypertension, especially ISH, congestive heart failure, endothelial dysfunction, impaired vascular compliance, hyperlipidaemia, hyperglycemia, hyperinsulinaemia, and type II diabetes mellitus.

A "disease or condition which may be inhibited by the enhancement of insulin secretion" as defined in this application comprises, but is not limited to hyperglycemia, hyperinsulinaemia, hyperlipidaemia, insulin resistance, impaired glucose metabolism, conditions of impaired

- 7 -

glucose tolerance (IGT), conditions of impaired fasting plasma glucose, obesity, diabetic retinopathy, macular degeneration, cataracts, diabetic nephropathy, glomerulosclerosis, diabetic neuropathy, erectile dysfunction, premenstrual syndrome, coronary heart disease, hypertension, angina pectoris, myocardial infarction, stroke, vascular restenosis, skin and connective tissue disorders, foot ulcerations and ulcerative colitis.

A "disease or condition which may be inhibited by HMG-Co-A reductase" as defined in this application comprises, but is not limited to hyperlipidaemia.

A "disease or condition which may be inhibited by the inhibition of angiotensin converting enzyme" as defined in this application comprises, but is not limited to hypertension, congestive heart failure, diabetes, especially type 2 diabetes mellitus, diabetic retinopathy, macular degeneration, diabetic nephropathy, glomerulosclerosis, chronic renal failure, diabetic neuropathy, syndrome X, premenstrual syndrome, coronary heart disease, angina pectoris, myocardial infarction, stroke, vascular restenosis, and the like.

Hypertension, especially in connection with a "disease or condition which may be inhibited by the inhibition of angiotensin converting enzyme", a "disease or condition which may be inhibited by the enhancement of insulin secretion", a "disease or condition which may be inhibited by HMG-Co-A reductase" includes and is not limited to mild, moderate and severe hypertension as defined in Journal of Hypertension 1999, 17:151-183, especially on page 162. Especially preferred is "isolated systolic hypertension" (ISH).

Preferably, the jointly therapeutically effective amounts of the active agents according to the combination of the present invention can be administered simultaneously or sequentially in any order, e.g. separately or in a fixed combination.

Under certain circumstances, drugs with different mechanisms of action may be combined. However, just considering any combination of drugs having different modes of action but acting in the similar field does not necessarily lead to combinations with advantageous effects.

All the more surprising is the experimental finding that the combined administration of an insulin secretion enhancer with a HMG-Co A reductase inhibitor and/or an ACE inhibitor and

- 8 -

and or, in each case, a pharmaceutically acceptable form thereof, results not only in a beneficial, especially a potentiating or a synergistic, therapeutic effect. Independent thereof, additional benefits resulting from combined treatment can be achieved such as a surprising prolongation of efficacy, a broader variety of therapeutic treatment and surprising beneficial effects on diseases and conditions associated with diabetes, e.g. less gain of weight.

The term "potentiation" shall mean an increase of a corresponding pharmacological activity or therapeutical effect, respectively. Potentiation of one component of the combination according to the present invention by co-administration of an other component according to the present invention means that an effect is being achieved that is greater than that achieved with one component alone or that is greater than the sum of effects of each component.

The term "synergistic" shall mean that the drugs, when taken together, produce a total joint effect that is greater than the sum of the effects of each drug when taken alone.

ISH is the most common form of hypertension in people over 50 years. It is defined as elevated systolic blood pressure (above 140 mm Hg) in conjunction with normal diastolic blood pressure (below 90 mm Hg). Elevated systolic blood pressure is an independent risk factor for cardiovascular diseases and may lead e.g. to myocardial hypertrophy and heart failure. ISH is furthermore characterized by an increased pulse pressure, defined as the difference between systolic and diastolic blood pressures. Elevated pulse pressure is being recognized as the type of hypertension the least likely to be well controlled. A reduction of elevated systolic blood pressure and correspondingly of pulse pressure is associated with a significant risk reduction in cardiovascular death. It has surprisingly been found that the combination of an ACE inhibitor and an insulin secretion enhancer leads to a decrease of ISH and pulse rate, both in hypertensive patients having type 2 diabetes mellitus and in hypertensive patient that do not have type 2 diabetes mellitus.

Furthermore, it has been found that the chronic co-administration of either an insulin sensitizer or an insulin secretion enhancer imparts the beneficial effect on blood vessel morphology and function and results in a decrease of vascular stiffness and correspondingly in a maintenance and in an improvement of vascular compliance.

- 9 -

Accordingly, it has been found that the addition of an ACE inhibitor to that of an insulin secretion enhancer would potentiate the effect on systolic blood pressure and further improve vascular stiffness/compliance. Conversely, the proven antihypertensive effects of an ACE inhibitor on systolic and diastolic blood pressure may be potentiated by the addition of an insulin secretion enhancer. The benefit of these combinations may also extend to an additional or potentiated effect on endothelial function, and improve vascular function and structure in various organs/tissues including the kidney, heart, eye and brain. Through the reduction in glucose levels, an anti-thrombotic and anti-atherosclerotic effect can also be demonstrated. Reduction of glucose would prevent or minimize the glycosylation of any structural or functional protein within the cardio-renal system. This effect may prove to be highly beneficial by evoking an additive or synergistic effect on vascular function/structure when administered with an ACE inhibitor which alone improves cardiovascular function and structure through a distinct mechanism.

Further benefits are that lower doses of the individual drugs to be combined according to the present invention can be used to reduce the dosage, for example, that the dosages need not only often be smaller but are also applied less frequently, or can be used in order to diminish the incidence of side effects. This is in accordance with the desires and requirements of the patients to be treated.

For example, it has turned out that the combination according to the present invention provides benefit especially in the treatment of modest hypertension that is beneficial to all diabetic patients regardless of their hypertensive status, e.g. reducing the risk of negative cardiovascular events by two different modes of action.

The ACE inhibitors have proven to be also useful in the treatment of type 2 diabetes mellitus beyond the reduction of blood pressure. At sub-therapeutic doses, with respect to the treatment of hypertension, the combination according to the invention may be merely used for the treatment of diabetes, especially type 2 diabetes mellitus. In view of the reduced dose of the ACE inhibitors, there is a considerable safety profile of the combination making it suitable for first line therapy.

- 10 -

The present invention relates to the use of a pharmaceutical composition of at least two therapeutic agents selected from the group consisting of the active ingredients

- (a) an insulin secretion enhancer or a pharmaceutically acceptable salt thereof and
- (b) at least one of the active ingredients selected from the group consisting of
 - (i) HMG-Co-A reductase inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
 - and
 - (ii) ACE inhibitors or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

for the manufacture of a medicament for the prevention, delay of progression or treatment of a disease and disorder which may be inhibited by the enhancement of insulin secretion, by the inhibition of an ACE inhibitor and/or by the inhibition of HMG-CoA reductase, for example, for the prevention, delay of progression or treatment of hypertension, e.g. modest hypertension, especially ISH, endothelial dysfunction, impaired vascular compliance, hyperglycemia, hyperinsulinaemia, congestive heart failure, hyperlipidaemia and type II diabetes mellitus.

The present invention also relates to a method for the prevention, delay of progression or treatment of a disease and disorder which may be inhibited by the enhancement of insulin secretion, the inhibition of an ACE inhibitor and/or by the inhibition of HMG-CoA reductase comprising administering to a warm-blooded animal, including man, in need thereof jointly therapeutically effective amounts of at least two therapeutic agents selected from the group consisting of the active ingredients

- (a) an insulin secretion enhancer or a pharmaceutically acceptable salt thereof and
- (b) at least one of the active ingredients selected from the group consisting of
 - (i) HMG-Co-A reductase inhibitors or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
 - and
 - (ii) ACE inhibitors or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The pharmaceutical composition according to the present invention as described hereinbefore and hereinafter may be used for simultaneous use or sequential use in any order, e.g. for separate use or as a fixed combination.

The pharmaceutical composition according to the present invention comprises a "kit of parts" in the sense that the components can be dosed independently or by use of different fixed combinations with distinguished amounts of the components at different time points.

- 11 -

The parts of the "kit of parts" can then e.g. be administered simultaneously or chronologically staggered, that is at different time points and with equal or different time intervals for any part of the "kit of parts". Preferably, the time intervals are chosen such that the effect on the treated disease or condition in the combined use of the parts is larger than the effect that would be obtained by use of only any one of the components. Preferably, there is at least one beneficial effect, e.g. a mutual enhancing of the effect of at least two therapeutic agents selected from the group consisting of the active ingredients

- (a) an insulin secretion enhancer or a pharmaceutically acceptable salt thereof and
- (b) at least one of the active ingredients selected from the group consisting of
 - (i) HMG-Co-A reductase inhibitors or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
 - and
 - (ii) ACE inhibitors or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

In particular a potentiation or a synergism, e.g. a more than additive effect, additional advantageous effects, less side effects, a combined therapeutical effect in a non-effective dosage of one or each of the components, especially a potentiation or a strong synergism.

The invention furthermore relates to a commercial package comprising the combination according to the present invention together with instructions for simultaneous, separate or sequential use.

These pharmaceutical preparations are for enteral, such as oral, and also rectal or parenteral, administration to homeotherms, with the preparations comprising the pharmacological active compound either alone or together with customary pharmaceutical auxiliary substances. For example, the pharmaceutical preparations consist of from about 0.1 % to 90 %, preferably of from about 1 % to about 80 %, of the active compound.

Pharmaceutical preparations for enteral or parenteral, and also for ocular, administration are, for example, in unit dose forms, such as coated tablets, tablets, capsules or suppositories and also ampoules. These are prepared in a manner that is known per se, for example using conventional mixing, granulation, coating, solubilizing or lyophilizing processes. Thus, pharmaceutical preparations for oral use can be obtained by combining the active compound with solid excipients, if desired granulating a mixture which has been obtained, and, if required or necessary, processing the mixture or granulate into tablets or coated tablet cores after having added suitable auxiliary substances.

The dosage of the active compound can depend on a variety of factors, such as mode of administration, homeothermic species, age and/or individual condition.

Preferred dosages for the active ingredients of the pharmaceutical combination according to the present invention are therapeutically effective dosages, especially those that are commercially available.

Normally, in the case of oral administration, an approximate daily dose of from about 1 mg to about 360 mg is to be estimated e.g. for a patient of approximately 75 kg in weight.

The dosage of the active compound can depend on a variety of factors, such as mode of administration, homeothermic species, age and/or individual condition.

The insulin secretion enhancer nateglinide (I) is preferably administered to the warm-blooded animal in a dosage in the range of about 5 to 1200, more preferably 25 to 800, mg/day, when the warm-blooded animal is a human of about 70 kg body weight. Preferred dosages contain 30mg, 60mg or 120mg of nateglinide to be administered preferably before the main meals. Depending on the number of main meals the dose regimen are two times a day (BID) or three times a day (TID) or four times a day (QID).

The insulin secretion enhancer repaglinide is preferably administered in a dosage range of about 0.01 mg to about 8 mg, more preferred from about 0.5 to about 6 mg.

In case of HMG-Co-A reductase inhibitors, preferred dosage unit forms of HMG-Co-A reductase inhibitors are, for example, tablets or capsules comprising e.g. from about 5 mg to about 120 mg, preferably, when using fluvastatin, for example, 20 mg, 40 mg or 80 mg (equivalent to the free acid) of fluvastatin, for example, administered once a day.

In case of ACE inhibitors, preferred dosage unit forms of ACE inhibitors are, for example, tablets or capsules comprising e.g. from about 5 mg to about 20 mg, preferably 5 mg, 10 mg, 20 mg or 40 mg, of benazepril; from about 6.5 mg to 100 mg, preferably 6.25 mg, 12.5 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg or 100 mg, of captopril; from about 2.5 mg to about 20 mg, preferably 2.5 mg, 5 mg, 10 mg or 20 mg, of enalapril; from about 10 mg to about 20 mg, preferably 10 mg or 20 mg, of fosinopril; from about 2.5 mg to about 4 mg, preferably 2 mg

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
JIMENA ESCOBAR URIBE

ASUNTO	Radicación	04-098754
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	
	Folios	- 017 2627

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒
No. Sol. Internacional	<u>PCT/EP03/02978</u>		
Fecha de Presentación Internal.	<u>21-03-2003</u>		

1. Documentos estudiados

<u>Descripción:</u>	Folios <u>5-48</u> como se radicó inicialmente
<u>Reivindicaciones:</u>	Folios <u>49-54</u> como se radicó inicialmente
	Folios <u>150-151</u> como se radicó el 15-07-2008
<u>Prioridad:</u>	Folio <u>1</u> 22-03-2002, US, 60/366752
<u>Respuesta del solicitante:</u>	Folios <u>152-163</u> como se radicó el 15-07-2008

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: COMBINACIÓN QUE COMPRENDE UN INHIBIDOR HMG-CoA-REDUCTASA Y UN POTENCIADOR DE LA SECRECIÓN DE INSULINA O UN SENSIBILIZANTE A LA INSULINA (folio 83)

El problema técnico planteado en la solicitud está relacionado con la necesidad de obtener combinaciones farmacéuticas de un potenciador de secreción de insulina e inhibidores HMG-CoA-reductasa, que sean útiles para tratar condiciones o enfermedades como hiperlipidemia y dislipidemia, aterosclerosis, resistencia a la insulina y síndrome X, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, nefropatía, insuficiencia renal, entre otras (folio 15; pág. 10).

Exp 2004 098754

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona en: Reivindicaciones 1-7: una combinación de al menos dos componentes seleccionados de:

- i) un inhibidor de HMG-CoA-reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo seleccionado de atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina, y
- ii) (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]-2-ciano-pirrolidina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Clasificación internacional de Patentes (IPC): A61K31/401, A61K38/31, A61P5/50, A61P3/00

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- Existe falta de concisión por el término “al menos dos”, puesto que significa de forma ilimitada dos o mas compuestos combinados; es necesario que el término al menos sea eliminado.
- Existe falta de claridad y concisión debido al termino “combinación”, ya que éste se puede interpretar de dos formas generando diferente materia a proteger:
 - a. Combinación de dos activos en una misma composición farmacéutica:
 - una composición farmacéutica que contiene los componentes (i) y (ii)
 - b. Combinación de dos activos, cada uno en una composición diferente :
 - una composición farmacéutica que contiene el componente (i)
 - una composición farmacéutica que contiene el componente (ii)

Es decir, que la materia solicitada debido al termino “combinación” cubre tres tipos de composiciones farmacéuticas como se explica arriba y por ende el solicitante debe definir cuál de las tres es la que desea proteger, eliminando el termino combinación y definiendo específicamente la composición farmacéutica, teniendo en cuenta que la combinación de las 2 composiciones del numeral b no tienen unidad de invención y sólo están unidas cuando son combinadas bajo un método de tratamiento o terapia de combinación y que este método de tratamiento está exceptuado de patentabilidad de acuerdo al *artículo 20 D486 literal d*.

- Adicionalmente, en las reivindicaciones 6-7 se define que la combinación “puede ser administrada en forma simultanea o secuencial en cualquier orden” y que “está en la forma de una combinación fija”; caracterización de la materia a proteger que debe ser evaluada acorde a lo arriba señalado y teniendo en cuenta que una composición farmacéutica debe caracterizarse únicamente por los elementos que la comprenden como son principio (s) activo (s) y excipientes.

En consecuencia, el capítulo reivindicatorio no cumple con los requisitos de tener claridad, concisión y sustento conforme a las exigencias de los artículos 30 de la Decisión 486.

4. Unidad de invención (artículo 25 D 486)

Se considera que la materia solicitada (reivindicaciones 1-7) contiene tres grupos inventivos:

- a. una composición farmacéutica que contiene los componentes (i) y (ii)
- b. una composición farmacéutica que contiene el componente (i)
- c. una composición farmacéutica que contiene el componente (ii)

Puesto que entre estos grupos no existe una relación técnica entre sí que los haga dependientes uno de otro para coexistir. Es más, los grupos b y c únicamente tendrían una relación entre sí cuando son administrados bajo un método de tratamiento.

De forma adicional se señala que las composiciones por separado de los grupos b y c ya son conocidas en el estado de la técnica (por ej. en WO0034241 y WO0048626, respectivamente), lo que se considera otra prueba más de la falta de unidad de invención de la materia solicitada.

Por las anteriores razones, se recomienda que la materia se enfoque al grupo inventivo de una composición farmacéutica que contiene los componentes (i) y (ii).

Se concluye que la solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención exigido en el artículo 25 de la Decisión 486.

5. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la que se reivindica prioridad es 22-03-2002, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a ésta.

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO0215892	Combinations	28-02-2002

D1 en folios 119-120 y 152-163.

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

6.1. Novedad (artículo 16 D486)

Se solicita en las reivindicaciones 1-7 una combinación de al menos dos componentes de:

- i) Un inhibidor de HMG-CoA-reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable de este seleccionado de atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina o simvastatina y
- ii) (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]-2-ciano-pirrolidina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (potenciador de secreción de insulina) .

Al comparar dicha materia con el estado de la técnica, se encuentra que:

D1 ya divulga una composición farmacéutica (folios 152, 156; pág. 1, 5) que combina:

- i) El compuesto del ej. 1 de WO0034241 como un potenciador de secreción de insulina (folios 153; pág. 2) *(correspondiente al compuesto (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]-2-ciano-pirrolidina señalado en la solicitud)*
- ii) Y al menos un inhibidor de HMG-CoA-reductasa es seleccionado de atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina (folios 154; pág. 3)

Por lo tanto, la composición solicitada no cumple el requisito de novedad.

7. Respuesta al solicitante

El solicitante anexa un nuevo capítulo reivindicatorio (folios 150-151) en el que ha eliminado los métodos de tratamiento y ha enfocado la solicitud en una combinación de un inhibidor de HMG-CoA-reductasa y el compuesto (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]-2-ciano-pirrolidina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (potenciador de secreción de insulina); nuevo capítulo que es aceptado por esta Oficina.

- En cuanto a la falta de claridad el solicitante establece que aunque se cuestionó la claridad de ciertas reivindicaciones, las nuevas reivindicaciones 1-7 son claras ya que permiten definir de manera precisa el objeto de la invención (folio 139; pág. 3 de respuesta).

Al respecto, se aclara que aun persiste la falta de claridad y concisión, por los términos "combinación" y "al menos", tal como se explica en el respectivo numeral de reivindicaciones.

- En cuanto a la falta de soporte el solicitante señala que envía datos experimentales (folios 144-150) donde se evidencian las ventajas presentadas por la invención (folios 139; pág. 3 de respuesta).

En referencia, primero se declara que la materia ahora solicitada es afectada solo por novedad no por nivel inventivo, por lo que la evaluación de resultados no es ya procedente.

Segundo, que la información presentada no es de una composición que combine los compuesto i) y ii), sino sólo del compuesto i), información que no sería la adecuada en caso de que hubiese sido necesaria para evaluar nivel inventivo.

- En relación con la objeción por novedad el solicitante señala que ni D1 ni D2 afectan la materia ahora solicita, puesto ninguno señala una combinación específica con los componentes i) y ii) como la solicitada, ni tampoco señalan el compuesto i) (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]-2-ciano-pirrolidina (vildagliptina) de tal combinación (folios 139-140; pág. 3-4),

En referencia a lo anterior, se aclara que el compuesto (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]-2-ciano-pirrolidina (vildagliptina) si se señala en D1, ya que especifica que el potenciador de secreción de insulina es el compuesto del ej. 1

de WO0034241 (folios 153; pág. 2) el cual corresponde al señalado en la solicitud; enseñando que dicho compuesto se encuentra en la composición con al menos un inhibidor de HMG-CoA-reductasa que es seleccionado de atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina (folios 154; pág. 3), afectando así D1 la novedad, tal como se indica en el respectivo numeral.

- En cuanto a la falta de nivel inventivo el solicitante señala que D2 no divulga una composición del compuesto (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]-2-ciano-pirrolidina independientemente ni en combinación con un inhibidor de HMG-CoA-reductasa (folio 140; pág. 4 de respuesta).

En relación a lo anterior, se aclara que el nuevo capítulo reivindicatorio es afectado solamente por novedad con D1, por lo que D2 ya no es relevante para el análisis de patentabilidad.

8. Conclusión

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	WO0215892	1-7	Novedad

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2 literal e) del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C)

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

26 FEB. 2010

CONCEPTO TECNICO No. 271	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202079
------------------------------------	--