

**No. 05-043503 - 00008-0000**Fecha 2007-05-30 14:52:08 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 39**SEÑOR****SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO****E. S. D.**

REF: EXPEDIENTE 05-043-503**TÍTULO SOLICITADO: "PREPARACIÓN SÓLIDA".****PUBLICACIÓN: Gaceta 570 de 30 de noviembre 2006, número de publicación 740****SOLICITANTE: TAKEDA PHARMACEUTICALS COMPANY LIMITED.****PRIORIDAD: JP 2002-294045 DE OCTUBRE 7 DE 2002****APODERADO: EMILIO FERRERO****TRÁMITE: SUSTENTACION DE OPOSICIÓN**

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de la sociedad **TECNOQUÍMICAS S.A.**, dentro del trámite de la referencia, en ejercicio de lo dispuesto por el artículo 42 inciso 2º de la Decisión 486 de 2000, por medio del presente escrito, procedo a sustentar y complementar la oposición presentada el 28 de febrero de 2007, en los siguientes términos:

I. RATIFICACIÓN

Comendidamente me permito insistir en todos y cada uno de los argumentos planteados en la oposición referida, los cuales, como se dijo en su momento, demuestran que la solicitud de la referencia carece de los requisitos de patentabilidad establecidos por los artículos 14 y 18 de la Decisión 486 y que, como tal, no merece recibir el beneficio patentario.

Me permito enfatizar en los argumentos que se exponen a continuación con el fin de justificar la razón por la cual debe negarse el beneficio patentario de la solicitud colombiana en cuestión:

- 1.1. La solicitud internacional WO 01/35941 A2 publicada el 25 de mayo de 2001, de título: "NOVEL COMPOSITION AND USE" y prioridades GB 9927119.9 y GB 9927120.7 (16-11-1999), GB 0013236.5 y GB 0013240.7 (31-05-2000), revela una composición farmacéutica sólida que contiene una tiazolidinadiona como troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, englitazona, preferiblemente pioglitazona, Clorhidrato de Metformina y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La materia revelada en este documento demuestra la falta de nivel inventivo que envuelve a la solicitud colombiana en trámite, pues en ambos documentos se describe una composición sólida conformada por una tiazolidinadiona (o llamado también sensibilizador de insulina) preferiblemente pioglitazona, Clorhidrato de Metformina y un vehículo o excipientes adecuados.

En efecto, los ejemplos 5, 15, 16 y 17 tomados de la solicitud internacional WO 01/35941 mencionada anteriormente, muestran en detalle distintas formulaciones sólidas que pueden ser recubiertas y que contienen una tiazolidinadiona como Pioglitazona y Metformina Clorhidrato en capas distintas cada uno con sus propios excipientes y un vehículo adecuado farmacéuticamente, al paso que la solicitud colombiana en trámite revela de igual manera, la formación en primera instancia de un comprimido que contiene tanto a la tiazolidina como a la Metformina junto con sus excipientes respectivos, que después se recubre con una película adecuada.

- 1.2. Por su parte, la solicitud internacional WO 02/30400 A2 publicada el 18 de abril de 2002, de título: "SOLID PREPARATIONS" revela una preparación sólida farmacéutica en forma de tableta que tiene una rápida desintegración en la boca que comprende Pioglitazona clorhidrato, un sacárido, un polímero aniónico un "corigent" y carboximetilcelulosa la cual tiene un rango de dureza entre 15 y 200N; lo anterior permite comprobar que el nivel inventivo de la solicitud en trámite se encuentra notoriamente afectado, puesto que la anterioridad mencionada cobija el mismo rango de

243

dureza (15-150N) también para una composición sólida de Pioglitazona Clorhidrato con el fin de proporcionar una desintegración rápida.

II. COMPLEMENTO DE INFORMACIÓN

Debido a que la solicitud colombiana en trámite busca presentar una asociación entre dos compuestos para el tratamiento de diabetes y similares, específicamente metformina y pioglitazona en una preparación sólida tipo tableta recubierta, en donde dicha composición involucra la mezcla de los dos componentes en una fase con un tamaño de partícula diferente y característico para cada uno, es importante señalar que como toda persona versada en la materia reconoce, la caracterización de los polvos o sólidos pulverizados durante la etapa de preformulación, es indispensable para la elaboración de cualquier forma farmacéutica que los involucre, así como la adecuación de los mismos para obtener un medicamento eficaz y seguro. En el caso de la solicitud colombiana en trámite, donde se sustenta esta característica de los principios activos que han de combinarse, cabe también exponer que la eficacia en la dosificación y cantidades o proporciones que deben ir dentro de una formulación sólida como son las tabletas, es soportada en la operación de mezclado de los componentes de la misma, siendo esta operación una de las más aplicadas y reconocidas en el campo de la tecnología farmacéutica¹.

Quedando desvirtuados así los argumentos tecnológicos que pretenden sustentar el nivel inventivo de esta solicitud, es del caso reiterar de qué manera la asociación entre metformina y pioglitazona es una combinación farmacológica ampliamente reconocida en el estado de la técnica, al punto de exponerse tal posibilidad en las siguientes publicaciones científicas internacionales, todas ellas anteriores a la fecha de prioridad de la solicitud colombiana en trámite:

➤ **"EFFECTS OF COMBINED PIOGLITAZONE AND METFORMIN ON DIABETES AND OBESITY IN WISTAR FATTY RATS²".**

¹ Villa Jato Jose Luis. TECNOLOGIA FARMACÉUTICA. Vol. I, Parte II, capítulo 8, ED. Síntesis. España, Mayo 2001. Páginas 396, 397 y 398.

² Effects Of Combined Pioglitazone And Metformin On Diabetes And Obesity In Wistar Fatty Rats by Suzuki, Masami; Odaka, Hiroyuki; Suzuki, Noriko; Sugiyama, Yasuo; Ikeda, Hitoshi.

Abstract: 1. The effects of combined treatment with pioglitazone-HCl and metformin on diabetes and obesity were investigated in Wistar fatty rats, which are hyperglycaemic and hypertriglyceridaemic and have higher plasma levels of total ketone bodies than lean rats. (...) 5. These results indicate that combined treatment with pioglitazone-HCl and metformin induces a marked hypoglycaemic effect accompanied by a reduction in plasma levels of total ketone bodies and prevention of excessive bodyweight gain in Wistar fatty rats. These favourable effects suggest that the combination would be beneficial in treating patients with type 2 diabetes.

➤ **"A SYSTEMATIC REVIEW OF THE CLINICAL EFFECTIVENESS OF PIOGLITAZONE IN THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS"³.**

Abstract: *Pioglitazone* is a member of a recently developed class of glucose-lowering agents, the thiazolidinediones, used in the treatment of type 2 diabetes mellitus. In the United States, it is approved for use both as monotherapy and in combination with *metformin*, a sulfonylurea, or insulin; in Europe, it is approved for use in combination with *metformin* or a sulfonylurea but not insulin. **OBJECTIVE:** This article presents a systematic review of the published literature on the effectiveness of *pioglitazone* in the treatment of type 2 diabetes, both as monotherapy and in combination with other antidiabetic agents (...) **Results:** (...) The evidence suggests that the preferred role for *pioglitazone* may be as an adjunct to *metformin* or a sulfonylurea in patients whose condition is not well controlled with monotherapy and for whom a *metformin*-sulfonylurea combination is contraindicated. There is a need for large-scale, long-term studies comparing the effectiveness of combination therapy that includes *pioglitazone* with that of other combinations of antidiabetic drugs.

➤ **"PIOGLITAZONE HYDROCHLORIDE IN COMBINATION WITH METFORMIN IN THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS: A RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY. THE PIOGLITAZONE 027 STUDY GROUP"⁴.**

Abstract: Their complimentary mechanisms of action suggest that a combination of *pioglitazone* hydrochloride and *metformin* may have clinically beneficial effects in the treatment of patients with type 2 diabetes. (...) Results: Three hundred twenty-eight patients were randomized to treatment (168 *pioglitazone* + *metformin*, 160 placebo + *metformin*), and 249 completed the study. Of these, 154 elected to enter the open-label extension study. Patients' mean age was 56 years; most (84%) were white and slightly more than half (57%) were male. Patients receiving pioglitazone 30 mg + *metformin* had statistically significant mean decreases in HbA1c (-0.83%) and fasting plasma

Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology, April 2002, Vol. 29 Issue: Number 4 p269-274, 6p; (AN 4928013)

³ A systematic review of the clinical effectiveness of pioglitazone in the treatment of type 2 diabetes mellitus. (eng; includes abstract) By Chilcott J, Clinical Therapeutics [Clin Ther], 2001 Nov; Vol. 23 (11), pp. 1792-823; discussion 1791; PMID: 11768834.

⁴ Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. The Pioglitazone 027 Study Group. (eng; includes abstract) By Einhorn D, Clinical Therapeutics [Clin Ther], 2000 Dec; Vol. 22 (12), pp. 1395-409; PMID: 11192132.

5
245

glucose (FPG) levels (-37.7 mg/dL) compared with placebo + *metformin* ($P < \text{or} = 0.05$). Decreases in FPG levels occurred as early as the fourth week of therapy, the first time point at which FPG was measured. The *pioglitazone* + *metformin* group had significant mean percentage changes in levels of triglycerides (-18.2%) and high-density lipoprotein cholesterol (+8.7%) compared with placebo + *metformin* ($P < \text{or} = 0.05$). Mean percentage increases were noted in low-density lipoprotein cholesterol levels (7.7%, *pioglitazone* + *metformin*; 11.9%, placebo + *metformin*) and total cholesterol (4.1%, *pioglitazone* + *metformin*; 1.1%, placebo + *metformin*), with no significant differences between groups. In the extension study, patients treated with open-label *pioglitazone* + *metformin* for 72 weeks had mean changes from baseline of -1.36% in HbA1c and -63.0 mg/dL in FPG. The incidence of adverse events was similar in both groups. Throughout the study, no patient in either treatment group had an alanine aminotransferase (ALT) value $> \text{or} = 3$ times the upper limit of normal, a commonly used marker of potential liver damage. Thus, no evidence of drug-induced hepatotoxicity or drug-induced elevations in serum ALT was observed. Conclusions: In this study in patients with type 2 diabetes mellitus, *pioglitazone* + *metformin* significantly improved HbA1c and FPG levels, with positive effects on serum lipid levels and no evidence of drug-induced hepatotoxicity. These effects were maintained for >1.5 years, including the open-label extension.

Lo anterior demuestra que combinar **Pioglitazona y Metformina** no representa un aporte sorprendente sobre lo ya evidenciado en el estado del arte.

Por su parte, las siguientes publicaciones internacionales PCT exponen también con anterioridad sobre la solicitud colombiana en trámite, el uso de la combinación entre pioglitazona y metformina en el tratamiento de diabetes:

- La publicación internacional WO 2000/066102 del 09 de Noviembre de 2000 y titulada **“PENTOXIFILLINE, PIOGLITAZONE AND METFORMIN ARE INHIBITORS OF FORMATION OF ADVANCED GLYCATION END PRODUCTS (AGE'S)”** se refiere a un método para prevenir la glicosilación final de enzimas y otras proteínas importantes debida a los altos y crónicos niveles de glicemia en el paciente diabético:

Pentoxifylline, pioglitazone and metformin have been found to inhibit the nonenzymatic glycation of proteins which often results in formation of advanced glycation endproducts and crosslinks. The nonenzymatic glycation and crosslinking of proteins is a part of the aging process with the glycation endproducts and crosslinking of long-lived proteins increasing with age. This process is increased at elevated concentrations of reducing sugars in the blood and in the intracellular environment such as occurs with diabetes. The structural and functional integrity of the affected molecules become perturbed by these modifications and can result in severe consequences. The compounds of the present invention can be used to inhibit this process of nonenzymatic glycation and crosslinking and therefore to inhibit some of the ill effects caused by diabetes or by aging. The compounds are also useful for preventing premature aging, rheumatoid arthritis, Alzheimer's disease, uremia, neurotoxicity, atherosclerosis and spoilage of proteins in food and can prevent discoloration of teeth.

- La publicación internacional WO 2001/032158 del 10 de Mayo de 2001 y titulada "ANTIDIABETIC FORMULATION AND METHOD" se refiere a formulaciones farmacéuticas enfocadas al tratamiento de diabetes tipo 2 que incluyen la combinación de dosis bajas de metformina junto a otros antidiabéticos con la ventaja de una disminución en los efectos adversos que se presentan con la terapia individual de metformina:

Field of the Invention

The present invention relates to a low dose pharmaceutical formulation for treating type 2 diabetes in drug naive patients, which includes metformin (preferably employed in reduced amounts compared to that employed in generally accepted medical practice) and another antidiabetic agent such as a sulfonyl urea, for example, glyburide, which formulation has at least substantially equivalent efficacy in treating type 2 diabetes as compared to prior art antidiabetic formulations containing metformin, but with substantially reduced side effects, and to a method for treating diabetes employing such formulations.

(...)

297

10. The pharmaceutical formulation as defined in Claim 9 wherein the other antidiabetic agent is one or more of glyburide, glimepiride, glipyrizide, glipizide, chlorpropamide, gliclazide, acarbose, miglitol, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, insulin and/or KRP-297.

(...)

(...)

68. The method as defined in Claim 47 wherein the thiazolidenedione is pioglitazone, rosiglitazone or troglitazone.

(...)

Una vez más se demuestra la ausencia de nivel inventivo de la solicitud colombiana en trámite puesto que las anterioridades citadas revelan el uso de la asociación de estas dos entidades farmacológicas para el tratamiento de diabetes, y aún más, especifican los beneficios y el mecanismo a través del cual esta asociación realiza el efecto terapéutico previniendo las complicaciones propias de la diabetes.

Las siguientes patentes y publicaciones internacionales también evidencian la inclusión de la combinación entre metformina y pioglitazona en formas farmacéuticas sólidas, que junto a los anteriores argumentos, permiten demostrar de nuevo, la ausencia de nivel inventivo de la solicitud colombiana en trámite:

- La patente americana US 6,403,121 del 11 de Junio de 2002 y titulada "CORE FORMULATION" se refiere a una formulación farmacéutica que comprende pioglitazona y una biguanida tal como metformina en donde la pioglitazona se encuentra en la capa externa de la misma y la biguanida en el interior o núcleo de dicha formulación sólida.

(57)

ABSTRACT

This invention relates to a modulating formulation comprising pioglitazone hydrochloride and a biguanide, e.g. metformin. In particular, the product comprises a core of the biguanide, e.g. metformin, at least a portion thereof has a layer or coat thereon of pioglitazone.

- La solicitud internacional WO 99/03477 del 28 de Enero de 1999 y titulada "TREATMENT OF DIABETES WITH THIAZOLIDINEDIONE, INSULIN SECRETAGOGUE AND DIGUANIDE" se refiere a un método de tratamiento de diabetes mellitus que comprende la administración de un sensibilizador de insulina un secretagogo de insulina y un antihiperglicemiante tipo biguanida, así como una composición farmacéutica útil para dicho tratamiento:

(...)

3. A method according to claim 1, wherein the biguanide is ~~metformin~~ buformin or phenformin.

(...)

13. A method according to claim 1, wherein the insulin sensitiser is (+) -5-[[4-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2, 5, 7, 8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-yl)methoxy]phenyl]methyl]-2,4-thiazolidinedione (or troglitazone), 5-[4-[(1-methylcyclohexyl)methoxy]benzyl] thiazolidine-2,4-dione (or ciglitazone), 5-[4-[2-(5-ethylpyridin-2-yl)ethoxy]benzyl] thiazolidine-2,4-dione (or pioglitazone) or 5-[(2-benzyl-2,3-dihydrobenzopyran)-5-ylmethyl]thiazolidine-2,4-dione (or englitazone); or a pharmaceutically acceptable form thereof.

(...)

(...)

22. A composition according to any one of claims 14, 20 or 21, wherein the insulin sensitiser is (+) -5-[[4-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2, 5, 7, 8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-yl)methoxy]phenyl]methyl]-2,4-thiazolidinedione (or troglitazone), 5-[4-[(1-methylcyclohexyl)methoxy]benzyl] thiazolidine-2,4-dione (or ciglitazone), 5-[4-[2-(5-ethylpyridin-2-yl)ethoxy]benzyl] thiazolidine-2,4-dione (or pioglitazone) or 5-[(2-benzyl-2,3-dihydrobenzopyran)-5-ylmethyl]thiazolidine-2,4-dione (or englitazone); or a pharmaceutically acceptable form thereof.

(...)

- La solicitud internacional WO 98/57634 del 23 de Diciembre de 1998, titulada "TREATMENT OF DIABETES WITH THIAZOLIDINEDIONE AND METFORMIN" se refiere a un tratamiento o profilaxis de diabetes mellitus que comprende la administración de cantidades terapéuticamente efectivas de un sensibilizador de insulina y una biguanida antihiperglicemiante y una composición farmacéutica que contiene dicha combinación farmacéutica:

(...)

1. A method for the treatment of diabetes mellitus and conditions associated with diabetes mellitus in a mammal, which method comprises administering an effective non-toxic and pharmaceutically acceptable amount of an insulin sensitiser and a biguanide antihyperglycaemic agent to a mammal in need thereof.
 2. A method according to claim 1, wherein the biguanide antihyperglycaemic agent is metformin.
 3. A method according to claim 1, wherein the biguanide antihyperglycaemic agent is metformin hydrochloride. (...)
- (...)
22. A composition according to any one of claims 14, 20 or 21, wherein the insulin sensitiser is (+) -5-[[4-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-yl)methoxy]phenyl)methyl]-2,4-thiazolidinedione (or troglitazone), 5-[4-[(1-methylcyclohexyl)methoxy]benzyl] thiazolidine-2,4-dione (or ciglitazone), 5-[4-[2-(5-ethylpyridin-2-yl)ethoxy]benzyl] thiazolidine-2,4-dione (or pioglitazone) or 5-[(2-benzyl-2,3-dihydrobenzopyran)-5-ylmethyl]thiazolidine-2,4-dione (or englitazone); or a pharmaceutically acceptable form thereof. (...)
- La patente americana US 2001/046515 del 29 de noviembre de 2001 y titulada "CORE FORMULATION" se refiere a formulaciones farmacéuticas sólidas que contienen en combinación metformina y pioglitazona en las cuales la metformina se encuentra en el núcleo de la formulación mientras la pioglitazona se encuentra en la capa externa de la misma:

(...)

[0006] This invention relates to a core formulation, and, more particularly, to a core formulation comprising a first layer comprising pioglitazone hydrochloride, which covers at least a portion of a core comprising a biguanide, e.g. metformin, one or both of which are intimately dispersed in a silicate based modulating agent. (...)

(...)

1. A core formulation comprising,

- (a) a first layer comprising pioglitazone hydrochloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an active ingredient,
- (b) a core, at least a portion of which is enclosed by said first layer, comprising a biguanide as an active ingredient; and
- (c) a modulating polymer comprising a silicate which is associated with at least one of said active ingredients. (...)

(...)

7. The formulation as defined in claim 6, wherein said pioglitazone hydrochloride is present in an amount ranging from about 1 mg to about 45 mg; said metformin is present in an amount ranging from about 10 to about 4000 mg. (...)

Como se puede observar, las anteriores publicaciones incluyen la combinación de los mismos dos fármacos utilizados por la solicitud colombiana en trámite (metformina y pioglitazona) así como formulaciones sólidas tipo tableta o tableta recubierta obtenidas por métodos convencionales, las cuales ofrecen resultados clínicos adecuados comparados con la administración separada de cada fármaco; en consecuencia, la solicitud colombiana en trámite carece comprobadamente de nivel inventivo.

Por todo lo anterior, le solicito Señor Superintendente, que analice los argumentos citados con el rigor y detenimiento habituales y que decrete, además de la negación de la solicitud en comento, el archivo del citado expediente.

III. ANEXOS

- Vila Jato José Luis. TECNOLOGIA FARMACÉUTICA. Vol. I, Parte II, capítulo 6, ED. Síntesis. España, Mayo 2001. Páginas 396, 397 y 398.
- Artículo "EFFECTS OF COMBINED PIOGLITAZONE AND METFORMIN ON DIABETES AND OBESITY IN WISTAR FATTY RATS". Abstract.
- La publicación internacional WO 2000/066102 del 09 de Noviembre de 2000 y titulada "PENTOXIFILLINE, PIOGLITAZONE AND METFORMIN ARE

11
251

INHIBITORS OF FORMATION OF ADVANCED GLYCATION END PRODUCTS (AGE'S)" páginas 7, 8 y capítulo reivindicatorio.

- La publicación internacional WO 2001/032158 del 10 de Mayo de 2001 y titulada "ANTIDIABETIC FORMULATION AND METHOD" páginas 1, 50 – 52 y 64.
- La patente americana US 6,403,121 del 11 de Junio de 2002 y titulada "CORE FORMULATION" páginas 5 y 6.
- La publicación internacional WO 99/03477 del 28 de Enero de 1999 y titulada "TREATMENT OF DIABETES WITH THIAZOLIDINEDIONE, INSULIN SECRETAGOGUE AND DIGUANIDE" capítulo reivindicatorio.
- La publicación internacional WO 98/57634 del 23 de Diciembre de 1998 y titulada "TREATMENT OF DIABETES WITH THIAZOLIDINEDIONE AND METFORMIN" capítulo reivindicatorio.
- La patente americana US 2001/046515 del 29 de noviembre de 2001 y titulada "CORE FORMULATION" páginas 4 y 5.

Señor Superintendente,



JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79.152.473 de Usaquén

T.P. 44655 del C. S de la J.