

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814
Fax in U.S.A.: (1-305) 675 7743

Señor Director

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-043503- -00018-0000

Fecha: 2012-03-09 16:08:23 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 17

Trámite : 011

Evento : 379

Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 05.043.503

Asunto : Solicitud de Patente para:

**PREPARACIÓN SÓLIDA QUE CONTIENE PIOGLITAZONA O UNA SAL
DE LA MISMA Y METFORMINA Y UNA SAL DE LA MISMA**

Solicitante : TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

Fecha de Solicitud : 05 de Mayo de 2005

1. Yo, Luz Clemencia de PAEZ, obrando como apoderada del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. 17355 notificado por fijación en lista del 04 de Noviembre de 2011.

2. Mediante memorial radicado el día 26 de Enero de 2012 solicité plazo de treinta (30) días para atender el oficio No. 17355.

3. Mediante el Oficio No. 17355 se puso en conocimiento del solicitante el informe del examen de fondo que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente.

4. De la solicitud de patente

El Examinador considera que lo que se está reivindicando en el pliego reivindicatorio es un resultado a obtener, y no se relacionan características técnicas diferentes al activo.

5. Nivel Inventivo

Para el análisis de patentabilidad, el Examinador ha citado las anterioridades D1: WO 01/35941, "Composición Novedosa y Uso", y D2: WO 02/30400, "Preparaciones Sólidas".

De esta manera, el Examinador indica que proveer una preparación sólida que comprende pioglitazona y metformina resulta evidente para el técnico medio en la materia, partiendo de las composiciones enseñadas en D1 y el mecanismo de mezclado de dos compuestos activos en una relación adecuada sin afectar su acción farmacológica enseñado en D2; razón por la cual no se puede atribuir altura inventiva a las reivindicaciones 1 a 6.

6. Respuesta a las objeciones

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se pone de presente al Despacho las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

6.1. Modificación a una Solicitud en Trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 6 reivindicaciones, en el cual:

El tamaño medio de la pioglitazona o una sal de la misma ha sido limitado dentro del rango comprendido entre **2 y 10 μm** , puesto que dicho tamaño medio de partícula permite obtener una preparación sólida con **propiedades de disolución superiores**, como es mencionado en las líneas 22 a 25 de la página 7 de la memoria descriptiva.

Por otro lado, el Examinador considera que el tamaño de partícula y la relación de tamaño medio no corresponden a características técnicas diferentes al activo. Con relación a lo anterior, resulta necesario aclarar que la presente solicitud reivindica una preparación sólida de una sola fase, la cual comprende pioglitazona o una sal de la misma, junto con metformina o una sal de la misma.

De esta manera, además de caracterizar la preparación por los componentes específicos presentes en la preparación (pioglitazona y metformina, o una sal derivada de dichos compuestos), así como por sus proporciones dentro de la formulación (0,01 a 15 y 5 a 98 partes por peso, respectivamente), la reivindicación 1 además define el tamaño medio de dichos componentes. Lo anterior, por cuanto el tamaño medio de los ingredientes activos determinan la tasa de disolución superior de la preparación, la distribución uniforme de los componentes dentro de una misma fase, y la dureza calculada entre 100 y 400N, a diferencia de las formulaciones de combinación anteriores entre un

sensibilizador de insulina y otro ingrediente activo útil para el tratamiento de diabetes o condiciones similares.

Como prueba de lo anterior, se desea llamar la atención del Señor Examinador al hecho que la memoria descriptiva (véase líneas 1 a 7 de la página 8, así como línea 20 de la página 14 a la línea 2 de la página 15) claramente indica que los tamaños medios referidos se aplican a los componentes de partida para la producción de la preparación sólida de la presente invención; es decir a los ingredientes activos pioglitazona y metformina. Por lo tanto, queda demostrado que el tamaño medio y la relación del mismo no corresponde a un resultado a obtener como fue afirmado por su Despacho, sino que en realidad corresponden a características esenciales de los componentes presentes en la preparación sólida reivindicada.

Por consiguiente, se considera que con la modificación y aclaración efectuadas siguiendo las observaciones del Examinador se deben tener por superada la objeción formulada con base en el incumplimiento de las disposiciones de la Decisión 486.

6.2. Argumentos a Favor del Nivel Inventivo de la Solicitud

En concordancia con el Artículo 18 de la Decisión 486, una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo, para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que le indiquen cómo llegar a la invención reivindicada.

Ahora bien, el Examinador considera que los documentos D1 y D2 corresponden a los documentos del estado del arte más cercano a la presente solicitud, puesto que dichos documentos describen composiciones sólidas de pioglitazona, uniformemente dispersa. Con base a lo anterior, se concluye que proveer una preparación sólida de pioglitazona y metformina resulta evidente para el técnico medio en la materia, partiendo de la relación adecuada entre los compuestos tal como es descrito en D2 y las composiciones divulgadas en D1.

En este sentido, mi representada se encuentra en desacuerdo con el análisis llevado a cabo, por las siguientes razones:

Inicialmente, se desea poner de presente ante su Despacho que la preparación farmacéutica de una sola capa objeto de la presente solicitud, presenta un efecto superior relacionado con la bioequivalencia de los ingredientes activos pioglitazona y metformina frente a los mismos presentes en formulaciones farmacéuticas como único ingrediente activo.

En ese sentido, se trae a colación el hecho que, por lo general, las preparaciones que comprenden dos componentes activos (medicamento de combinación) usualmente se encuentra en forma de tableta laminada de dos capas, cada una de las cuales conteniendo uno de los dos ingredientes activos para alcanzar la bioequivalencia. No obstante, en los casos en los que se requiere de altas dosis de uno de los componentes, se presenta un incremento significativo perjudicial en el tamaño de la tableta, lo cual puede dificultar la ingestión de la misma y malestar en el paciente.

Por lo general, y como es de conocimiento de una persona versada en la materia, la bioequivalencia de un ingrediente activo dentro de una preparación farmacéutica se mide *in vitro* por medio de una prueba de disolución de combinación en dosis fija (FDC, por sus siglas en inglés correspondientes a Fixed Dose Combination), en la cual se analiza el perfil de disolución, especialmente la tasa de disolución del ingrediente activo. De acuerdo a los estándares definidos por la Farmacopea de Estados Unidos, así como es descrito en la presente solicitud, el método de Paddle es reconocido como un método de prueba de disolución representativo para la evaluación de los medicamentos. De acuerdo a dicho método, la preparación sólida se disuelve en una solución de prueba (solución amortiguadora de 900 ml a un pH 2.0), y se observa el perfil de disolución como función del tiempo. Si los resultados de la prueba de disolución demuestran que un ingrediente activo como parte de un medicamento de combinación presenta la misma disolución que otro medicamento presentado únicamente dicho ingrediente activo, se considera que ambos medicamentos presentarán un efecto similar en los perfiles de concentración del paciente, y se consideran como bioequivalentes.

Ahora bien, haciendo énfasis en el presente caso, resulta necesario mencionar que el clorhidrato de pioglitazona (modalidad preferente de la presente invención) exhibe una solubilidad alrededor de 0,4 mg/ml en una solución ácida que presenta un pH de 2,0, el cual es el pH requerido para la solución amortiguadora usada de acuerdo al método de Paddle. De esta manera, la prueba de disolución de acuerdo al método arriba mencionado para la pioglitazona presente como único componente activo de una formulación (clorhidrato de pioglitazona, Actos[®] producido por Takeda, Osaka, Japón) presentó un perfil de disolución en el que la tasa de disolución no era menor del 70% en 30 minutos, y cercano al 100% (específicamente 98,9%) a los 60 minutos de la prueba. Adicionalmente, y como se demostró en el ejemplo experimental 3 (páginas 50 y 51 de la presente solicitud), la preparación farmacéutica de acuerdo a la invención bajo estudio que contiene clorhidrato de pioglitazona con un tamaño medio entre 1-25 μm y clorhidrato de metformina con un tamaño medio entre 10-100 μm (Glucophage[®], producido por Bristol-Myers Squibb Co., Princeton, US) de acuerdo a los ejemplos de preparación 2, 3, 5 y 6, los cuales presentan una relación de tamaño medio entre 2,2 y 8,1, presenta

un perfil de disolución a partir de una tasa de disolución de no menos del 70% en 30 minutos y cerca del 100% (98,9%) en el transcurso de 60 minutos. Por consiguiente, se puede concluir que la pioglitazona en un medicamento de combinación según la invención resulta bioequivalente a un medicamento con la pioglitazona como único ingrediente activo (Actos®) según las pruebas *in vitro*.

Sin embargo, y con el fin de demostrar el efecto sorprendente sobre la bioequivalencia producto del tamaño medio de los ingredientes activos de la preparación bajo estudio, se desea presentar ante su Despacho la Declaración realizada por el Señor Masahiko KOIKE, uno de los inventores de la invención bajo estudio, ante la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos. En dicha declaración, el Señor KOIKE describe los experimentos llevados a cabo de acuerdo al método de Paddle.

En primera instancia, se presenta el experimento en el cual se administró a seres humanos un medicamento de combinación que contenía clorhidrato de pioglitazona y clorhidrato de metformina, en donde la pioglitazona presentaba un tamaño de partícula de 13 µm. Los resultados de dicho experimentos permitieron obtener perfiles de concentración en los cuales la pioglitazona no presentó bioequivalencia con respecto a la pioglitazona presente en un medicamento como único ingrediente activo. Por el contrario, la metformina de la preparación sí resulto ser bioequivalente en dicho experimento. Los resultados de la prueba se presentan a continuación:

Tabla DD1. Resultados del estudio clínico en el que se demostró que la bioequivalencia de pioglitazona no puede ser establecida cuando el tamaño de las partículas de dicho compuesto no es micronizado (es decir, entre 2-10 µm de acuerdo a la presente solicitud)

RESULTADOS CLÍNICOS DE FDC MONOCAPA (US, n=68)			
Uso de Pioglitazona no micronizada			
Formulación	FDC Pioglitazona no-micronizada 15 mg + 500 mg	Co-administración	
		Actos® 15 mg	Glucophage® 500 mg
Pioglitazona			
C _{max} (ng/mL)	577,8	690,9	-
AUC _{0-t} (h*ng/mL)	4591,3	5733,4	-
90% CI para relación (%)		← No es Bioequivalente	
C _{max} (ng/mL)	76,8-91,0		
AUC _{0-t} (h*ng/mL)	75,8-84,6		
Metformina			
C _{max} (ng/mL)	1470,0		1427,6
AUC _{0-t} (h*ng/mL)	7170,8		7070,2
90% CI para relación (%)		← Bioequivalente	
C _{max} (ng/mL)	97,0-109,3		
AUC _{0-t} (h*ng/mL)	94,5-108,8		

*Rango de Aceptación del 90% CI para la relación 80-125%

Las diferencias observadas en las pruebas de disolución *in vitro* sirven como ejemplo del efecto que puede llegar a tener las interacciones complejas entre los dos ingredientes activos utilizados en la

presente preparación (pioglitazona y metformina). No obstante, a partir de las arduas pruebas realizadas, se encontró que los inconvenientes arriba mencionados pueden sobrellevarse, y por lo tanto reconocer la bioequivalencia para ambos compuestos, cuando **el tamaño medio de las partículas de pioglitazona se reduce dentro de un rango entre 2 y 10 µm** (forma micronizada de pioglitazona), como se demuestra en los resultados de la tabla DD3, presentes en la Declaración del Señor KOIKE:

Tabla 2. Resultados del estudio clínico en el que se demostró que la bioequivalencia de pioglitazona puede ser establecida cuando el tamaño de las partículas de dicho compuesto es micronizado (es decir, entre 2-10 µm de acuerdo a la presente solicitud)

RESULTADOS CLÍNICOS DE FDC MONOCAPA (US, n=68)
Uso de Pioglitazona micronizada
Invención Bajo Estudio

Formulación	FDC	Co-administración	
	Pioglitazona micronizada 15 mg + 500 mg	Actos [®] 15 Mg	Glucophage [®] 500 mg
Pioglitazona			
C _{max} (ng/mL)	540,9	569,5	
AUC _{0-t} (h*ng/mL)	4715,6	4827,1	
90% CI para relación (%)		← Es Bioequivalente	
C _{max} (ng/mL)	86,2-104,7		
AUC _{0-t} (h*ng/mL)	91,0-104,9		
Metformina			
C _{max} (ng/mL)	1160,1		1171,5
AUC _{0-t} (h*ng/mL)	7257,8		7073,4
90% CI para relación (%)		← Es Bioequivalente	
C _{max} (ng/mL)	97,0-109,3		
AUC _{0-t} (h*ng/mL)	94,5-108,8		

*Rango de Aceptación del 90% CI para la relación 80-125%

A partir de los resultados arriba expuestos, queda demostrada la importancia que presenta el tamaño medio de las partículas de pioglitazona en los resultados sorprendentes de la invención, relacionados con la bioequivalencia para ambos compuestos presentes en el medicamento de combinación. Así mismo, resulta necesario poner de presente que **al reducir el tamaño de partícula de la pioglitazona no se afecta de uniformidad de los ingredientes activos**.

De acuerdo a lo anterior, una persona medianamente versada en la materia no tendría motivación alguna para combinar las enseñanzas de las formulaciones expuestas en los documentos D1 y D2 para alcanzar así las preparaciones farmacéuticas sólidas de acuerdo a la presente solicitud, puesto que no existe indicio alguno en los documentos citados que lleve a una experto a combinar los ingredientes activos con los tamaños medios determinados en la presente solicitud. De la misma manera, no existe sugerencia alguna que lleve a un experto en la materia a alcanzar los resultados sorprendentes relacionados con la bioequivalencia de los compuestos activos presentes en una sola capa, y uniformemente distribuidos.

En vista de lo anterior, se considera que D1 y D2 tomados por separados o en combinación resultan insuficientes para que la persona medianamente versada en la materia pueda deducir de manera obvia todas las características de la preparación sólida de acuerdo a la presente invención, ya que dichas anterioridades no dan indicios suficientes sobre la forma cómo se solucionó el problema técnico. Dado lo anterior, consideramos que las anterioridades citadas por el Examinador no pueden ser consideradas como anterioridades válidas capaces de afectar el nivel inventivo

7. Conclusiones

Finalmente, puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, respetuosamente solicito se continúe con su tramitación. Sin embargo, en el evento que el Despacho considere que una explicación adicional es necesaria, respetuosamente le solicito hacer uso de la facultad que le otorga el artículo 45 inciso 2 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina a efecto de requerir nuevamente de nuestra parte cualquier complementación o aclaración.

8. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por seis (6) reivindicaciones.
- Declaración del Señor Masahiko KOIKE ante la Oficina de Patentes y Marcas de Los Estados Unidos (USPTO).
- Formulario para modificaciones.

Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

COLO-14656-841-002-2

COLO-14656-264-001-2

COLO-14656-264-002-0

 LLG\LLG\ID-211603\WPC14656
No. M-2012-211603\LLG

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1

SOLICITUD DE:

☐ Corrección de Error Material

☒ Modificación a una solicitud

2

SOLICITANTE

Nombre: TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Japón.

Dirección: 1-1 Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, Japón

Domicilio: Osaka, Japón

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@cavelier.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número: _____

3

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: Luz Clemencia de PAEZ

Dirección: Carrera 4ª No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 217 92 11

E-mail: cavelier@cavelier.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número: 35.456.344 TP 23.555

4

Número de expediente:

05.043.503

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 6 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.

6

Comprobante de pago No. _____ Fecha: _____

7

Anexos

☐ Comprobante de pago de la tasa por \$120.000.00, por concepto de modificaciones.

☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por.

☐ Poderes, si fuere el caso

☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

☐ Copia auténtica de la sustitución que del poder otorgado por la Sociedad Solicitante hizo el Doctor EMILIO FERRERO a mi favor, y para lo cual solicito me sea reconocida personería para continuar con el trámite del asunto de la referencia.

8

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA: *Luz Clemencia De Paez*

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P.A. 23.555

LLG

REIVINDICACIONES

1. Una preparación sólida que tiene una fase, en la cual la pioglitazona o una sal de la misma y la metformina o una sal de la misma están uniformemente dispersas, en donde la relación de tamaño medio de la metformina o una sal de la misma con respecto al tamaño medio de la pioglitazona o una sal de la misma es de 0,5 a 15; la pioglitazona o la sal de la misma tiene un tamaño medio de 2 a 10 μm y la metformina o la sal de la misma tiene un tamaño medio de 10 a 100 μm , y el contenido de pioglitazona o una sal de la misma es de 0,01 a 15 partes por peso y el contenido de la metformina o una sal de la misma es de 5 a 98 partes por peso, por 100 partes por peso de la preparación sólida.
2. La preparación sólida de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque la pioglitazona o una sal de la misma y la metformina o una sal de la misma al tener una relación de tamaño medio de la misma al tamaño medio de dicha pioglitazona o una sal de la misma de 2,23 a 8,06 se dispersan uniformemente.
3. La preparación sólida de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque la metformina o una sal de la misma es clorohidrato de metformina.
4. La preparación sólida de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque la pioglitazona o una sal de la misma es clorohidrato de pioglitazona.
5. La preparación sólida de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque la pioglitazona o una sal de la misma es clorohidrato de pioglitazona y la metformina o una sal de la misma es clorohidrato de metformina.
6. La preparación sólida de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizada porque se recubre con una película.

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicants: Masahiko KOIKE et al.

Title: SOLID PREPARATION

Appl. No.: 10/530,262

International Filing Date: 10/06/2003

371(c) Date: 4/5/2005

Examiner: Rachael E. Welter

Art Unit: 1611

Confirmation No. 4696

SUPPLEMENTAL DECLARATION UNDER 37 C.F.R. § 1.132

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Madam/Sir:

1. I, Masahiko Koike, the undersigned, a citizen of Japan residing at 2-2-29, Senrien, Toyonaka-shi, Osaka 560-0046, JAPAN, do hereby declare:

2. I graduated from Toyama Medical and Pharmaceutical University with a degree of Master of Science in March 1991, and I was a visiting scientist in the Department of Industrial and Physical Pharmacy at Purdue University from April 2005 to March 2006.

3. I have been employed by Takeda Pharmaceutical Company Limited, Osaka, Japan, the Assignee of the present application, and have been engaged in pharmaceutical research therein since April 1991. I have not received any additional compensation for preparing this Declaration other than my normal compensation as an employee at Takeda Pharmaceutical Company Limited.

4. I am able to read and understand the English language when it is written.
5. I am one of the co-inventors of the present patent application.
6. I have reviewed the June 16, 2010 Office Action and the references cited therein.
7. I hereby submit this Declaration to supplement the Declaration submitted on July 24, 2009 and the Declaration submitted March 12, 2010.
8. The experimental results described below were obtained by either myself or another under my supervision.

Unexpected success provided by present invention

9. At the outset, the July 24, 2009 Declaration was not based only on an opinion but was based the results of the experiments conducted according to the Paddle method, as described on pp. 2-3 of the present Declaration, which also references the present Specification.
10. As provided in the July 24, 2009 Declaration, discrepancies between *in vitro* and clinical studies of a combination drug, which contained pioglitazone (pioglitazone hydrochloride) and metformin (metformin hydrochloride) as active ingredients, were observed when a median size of pioglitazone tested was above the micronized range (i.e., 2-10 μm). Specifically, when a combination drug with pioglitazone of a median size of 13 μm was administered to a human and the blood concentration profiles of these active ingredients were examined during *in vivo* clinical studies, the pioglitazone in the combination drug was not found to be bioequivalent to that in a drug ("Actos[®]") with pioglitazone as the single active ingredient. By contrast, during clinical studies, metformin in the combination drug was found to be bioequivalent to that in a drug ("Glucophage[®]") with metformin as the single active ingredient. The results of the bioequivalence determination are provided in Table DD1, and a summary thereof is provided in Table DD2. Note Table DD2 is the same as Table D1 presented in the July 24, 2009 Declaration and is provided herein again to facilitate the comparison and contrast.

Table DD1. Results of clinical studies demonstrating that bioequivalence of pioglitazone was not established when the particle size of pioglitazone was not “micronized” (i.e., 2-10 µm).

Clinical results of monolayer FDC (US, n=68)
“Non-micronized Pioglitazone used”

Formulation	FDC Non-micronized Pioglitazone used 15mg+500mg	Coadministered	
		Actos® 15mg	Glucophage® 500mg
Pioglitazone			
C _{max} (ng/mL)	577.8	690.9	-
AUC _{0-t} (h*ng/mL)	4591.3	5733.4	-
90% CI for Ratio (%)			
C _{max}	76.8-91.0	Not Bioequivalent	-
AUC _{0-t}	75.8-84.6		-
Metformin			
C _{max} (ng/mL)	1470.0	-	1427.6
AUC _{0-t} (h*ng/mL)	7170.8	-	7070.2
90% CI for Ratio (%)			
C _{max}	97.0-109.3	Bioequivalent	-
AUC _{0-t}	94.5-108.9		-

Acceptance range of the 90% CIs for the ratios: 80-125 %

Table DD2. Bioequivalence results of the two ingredients – pioglitazone and metformin as observed during *in vitro* dissolution test and clinical results.

Fixed Dose Combination (FDC)	<i>In vitro</i> Dissolution	Clinical Results
pioglitazone	Equivalent to Actos®	Not bioequivalent to Actos®
metformin	Not equivalent to Glucophage®	Bioequivalent to Glucophage®

11. These discrepancies can be eliminated, thereby achieving bioequivalence for both pioglitazone and metformin when the median particle size of pioglitazone in the present combination drug was reduced to between 2 and 10 μm ("micronized"). The results of the bioequivalence as established by the micronization of pioglitazone are provided in Table DD3. Even more surprisingly, it was observed that micronization of the pioglitazone had no significant effect upon the uniformity of both of the active pharmaceutical ingredients, as shown in Table DD4.

Table DD3. Results of clinical studies demonstrating that bioequivalence of pioglitazone was established when the particle size of pioglitazone was "micronized" (i.e., 2-10 μm).

Clinical results of micronized monolayer FDC (US, n=66)

Present invention

Formulation	FDC Micronized Pioglitazone used 15 mg + 500 mg	Coadministered	
		Actos® 15mg	Glucophage® 500mg
Pioglitazone			
C _{max} (ng/mL)	540.9	569.5	-
AUC _{0-t} (h*ng/mL)	4715.6	4827.1	-
90% CI for Ratio (%)			
C _{max}	86.2-104.7	← Bioequivalent	-
AUC _{0-t}	91.0-104.9		-
Metformin			
C _{max} (ng/mL)	1160.1	-	1171.5
AUC _{0-t} (h*ng/mL)	7257.8	-	7073.4
90% CI for Ratio (%)			
C _{max}	94.8-103.4	← Bioequivalent	-
AUC _{0-t}	97.9-107.5		-
Acceptance range of the 90% CIs for the ratios: 80-125 %			

Table DD4. Non-micronized pioglitazone showed a fairly low variation level of the Active Pharmaceutical Ingredients (APIs), which level was comparable to that of the micronized pioglitazone. Therefore, micronization of pioglitazone had no significant effect upon the uniformity of both of the APIs.

Content uniformity of the APIs

	FDC "Non-Micronized Pioglitazone used"	FDC "Micronized Pioglitazone used" <i>Present invention</i>
Pioglitazone HCl		
Range (%)	96.4-100.9	98.1-101.8
RSD (%)	1.6	1.1
Metformin HCl		
Range (%)	97.6-99.7	99.5-102.2
RSD (%)	0.8	1.0

In the experiments presented in Table DD4, the median particle size of metformin HCl: 29 µm; the median particle size of micronized pioglitazone: 7 µm; the median particle size of non-micronized pioglitazone: 18.5 µm (as a mixture with microcrystalline cellulose) and 13 µm (as the sole compound).

12. Dissolution Test of Pioglitazone HCl 15mg / Metformin HCl 500mg or 800mg

Test condition: Paddle Method (50 rpm) using a McIlvaine buffer (900 mL, 37°C, pH 2.5)

Please note that the above test was conducted under the higher pH and lower dissolution of pioglitazone HCl than the test condition described in Specification (Paddle Method (50 rpm) using a hydrochloric acid-potassium chloride buffer (900 mL, 37°C, pH 2.0)). Under such condition, the dissolution rate is more susceptible to the effect of hardness of the tablet (which is a severe condition where the dissolution rate is remarkably decreased, when the hardness of the

tablet is increased and the disintegration thereof becomes worse). Actually, the tablets were not affected by the hardness thereof at all, and all the tablets show sufficiently rapid dissolution rate.

Pioglitazone HCl 15mg / Metformin HCl 500mg

Hardness (N)	126	170	232
dissolution rate after 30 min (%)			
Pioglitazone	102	103	102
Metformin	101	101	102

Pioglitazone HCl 15mg / Metformin HCl 850mg

Hardness (N)	178	218	297
dissolution rate after 30 min (%)			
Pioglitazone	102	102	101
Metformin	99	100	99

13. In sum, a median size of pioglitazone at 2-10 μ m has enabled control of the blood concentration profile of a combination drug within a desired range, thereby achieving bioequivalence for both the pioglitazone and the metformin in the presently claimed combination drug. At the same time, reducing the particle size of pioglitazone to this range did not significantly affect the uniformity of either of the active pharmaceutical ingredients.

14. The ratio of the median size of metformin to that of the pioglitazone was held constant during the experiments above merely to illustrate the effect of micronization of the pioglitazone; but this should not be construed as an indication that the ratio is unimportant.

* * * * *

15. I declare that all statements made herein of my knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under § 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issuing thereon.

Signed this / 7th day of November, 2010.

Masahiko Koike
Masahiko Koike