

CAVELIER
ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO
CARRERA 41
BOGOTÁ 8, C

DivISIONAL 331
Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8850
4814
3660

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 06-008335-00013-0000

Fecha: 2010-05-14 16:54:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 83

Señora Directora
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 06008335
Asunto : Solicitud de patente para: **USO DE
ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA II**
Solicitante : BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
Clase : A61K 031/416, A61P 003/010, A61P 005/050, A61P 009/012
Fecha solicitud: 30 de enero de 2006

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. 190 notificado por fijación en lista del 08 de enero de 2010.

2. Mediante memorial radicado el día 05 de abril de 2010 solicité plazo de treinta (30) días para atender el oficio No. 190.

3. Mediante oficio No. 190 se puso en conocimiento del solicitante al informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiende a las observaciones de la manera siguiente:

3.1 Reivindicaciones

Señala el Examinador que la reivindicación 1 no tiene sustento en la descripción porque allí solo se revelan ejemplos para las composiciones de telmisartan combinado con metformina y con hidroclorotiazida y que además no se presenta evidencia de algún efecto sorprendente.

CAVELIER

ABOGADOS

Igualmente afirma que el componente d) se caracteriza inadecuadamente.

3.2 Unidad de invención

El Examinador considera que la presente solicitud carece de unidad de invención por cuanto la reivindicación 1 se refiere a diferentes combinaciones de telmisartan con otros principios activos.

3.3 Patentabilidad de la invención

Nuevamente en esta oportunidad se cita un alto número de documentos que de acuerdo con el Examinador afectan tanto la novedad como el nivel inventivo de la presente solicitud. Resumidamente se indica:

- las características esenciales de la formulación farmacéutica reivindicada se encuentran divulgadas en D8 y D9
- Las reivindicaciones 5 y 6 no son nuevas a la luz de los documentos D7 y D11
- La combinación reivindicada es obvia de acuerdo con las enseñanzas del documento D10

4. Con el fin de atender las objeciones expuestas, se desean presentar las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

4.1 Presentación de una solicitud divisional y modificación del pliego reivindicatorio de la solicitud inicial

Siguiendo las disposiciones del Artículo 36 de la Decisión 486, donde se establece que:

Artículo 36.- El solicitante podrá, en cualquier momento del trámite, dividir su solicitud en dos o más fraccionarias, pero ninguna de éstas podrá implicar una ampliación de la protección que corresponda a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

y con el objeto de atender la objeción de unidad de invención se presenta junto con este memorial una solicitud divisional. Adicionalmente y en concordancia con el Artículo 34 de la misma Decisión se ha modificado el pliego reivindicatorio de la solicitud

CAVELIER

ABOGADOS

inicial. Los detalles de las anteriores modificaciones se indican a continuación:

Solicitud inicial

El pliego reivindicatorio, conformado por 6 reivindicaciones ha sido limitado a la combinación de telmisartan con amlodipina o nifedipina.

Solicitud divisional

El pliego reivindicatorio de la solicitud divisional está conformado por 6 reivindicaciones y está limitado a la combinación de telmisartan con un inhibidor de DPP4.

De este modo, cada una de las solicitudes por separado posee unidad de invención. Por una parte están los componentes amlodipina o nifedipina que corresponden a antagonistas del calcio y por otra parte se encuentra el inhibidor de DPP4.

Es de relevancia mencionar que si bien mediante la simple restricción del capítulo reivindicatorio se debe tener por superada la objeción por unidad de invención, es claro que el concepto común inventivo de cada una de las solicitudes radica en la combinación de telmisartan bien sea con los antagonistas de calcio amlodipina/nifedipina o con el inhibidor de DPP4 y para la cual se ha demostrado por primera vez que interactúa con el receptor PPAR-gamma de una manera similar a las tiazolidinedionas empleadas como agentes antidiabéticos. Por lo tanto, la presente invención revela un compuesto de combinación que interactúa de forma adicional y sorpresiva con el probado blanco antidiabético: el receptor PPAR-gamma.

La descripción en su página 3, línea 25 a página 4, línea 3 señala:

La inducción [de la transcripción de los genes regulados por PPARGamma] es particularmente marcada para el principio activo telmisartano. Una unión de por ejemplo telmisartano con el receptor PPARGamma no puede ser detectada en los distintos sistemas de ensayo. Por ello, se presume que el aumento de la afinidad de proteínas de cofactores por PPARGamma por medio de un antagonista del receptor de la angiotensina II como telmisartano también lleva al reclutamiento de las proteínas de cofactores, cuando no existen ligandos PPARGamma sintéticos de gran afinidad. Esto produce luego una activación de la transcripción de genes mediada a través de estos cofactores que son regulados por el receptor PPARGamma. Como la inducción de

CAVELIER

ABOGADOS

384
283
38

estos genes es responsable de la acción antidiabética de las tiazolidindionas, se puede partir del hecho de que la inducción de estos genes por antagonistas del receptor de la angiotensina II como telmisartano despliega un efecto antidiabético comparable. Así, estos principios activos son apropiados no sólo para el tratamiento de hipertensión, sino también para el tratamiento y la prevención de la diabetes mellitus de tipo 2. [subrayado fuera del texto].

Continúa la página 10, líneas 3 a 22:

La ventajosa acción divulgada en esta invención de cada uno de los antagonistas de angiotensina II es particularmente marcada para el principio activo telmisartano. Si la aplicación combinada de un bloqueante del receptor de angiotensina II con uno o varios otros principios activos terapéuticos es conveniente o necesaria, telmisartano representa un bloqueante preferido del receptor de angiotensina II, porque combina en un único principio activo una acción hipotensiva con una metabólica, por ejemplo, una acción antidiabética que también contribuye con la prevención de la diabetes.

Por este motivo, las combinaciones de principios activos preformuladas de telmisartano con inhibidores de la HMG-Co A reductasa como simvastatina o atorvastatina implican un desarrollo posterior orientado a la terapia de enfermedades cardiovasculares, cardiopulmonares, pulmonares o renales, pero también el tratamiento de dislipidemia, osteoporosis o Alzheimer. Esto rige también para combinaciones de principios activos de telmisartano con rosiglitazona o pioglitazona o repaglinida o metformina o un inhibidor de DPP4 en una terapia contra diabetes. También en el tratamiento de la hipertensión con inhibidores del sistema renina-angiotensina (RAS) en combinación con un antagonista de calcio como amlodipina o nifedipina o un antagonista de la aldosterona como espironolactona o eplerenona, el telmisartano debe ser considerado un inhibidor preferido de RAS. La combinación con un antagonista de la aldosterona como eplerenona también representa para el tratamiento o la prevención de debilidad cardíaca o infarto cardíaco un importante desarrollo ulterior. [subrayado fuera del texto]

De otro lado, nos apartamos de la opinión del Examinador cuando menciona que las combinaciones reivindicadas no se encuentran sustentadas en la descripción. A este respecto, citamos un aparte del Manual Andino de Patentes, página 33, numeral 3.3 donde se señala que el propósito de la descripción es asegurar que por un lado, la solicitud contenga la suficiente información técnica para que una persona con conocimiento medio en el arte pueda poner en práctica la invención, y por el otro que esta divulgación sea suficiente para conocer el aporte que se está haciendo a la tecnología.

Por lo tanto, en el momento de evaluar la suficiencia de una solicitud de patente debe tenerse en cuenta tanto la información contenida en la descripción, como los conocimientos de una persona medianamente versada en la materia. Lo anterior, por cuanto en la mayoría de los casos, se busca revelar la contribución del solicitante

CAVELIER

ABOGADOS

al estado del arte y se espera, que la persona medianamente versada en la materia complementa mentalmente dicha información con lo ya conocido.

En el presente caso, a partir de la lectura de la descripción, una persona medianamente versada en la materia encuentra toda la información necesaria para llevar a cabo la invención. Adicionalmente, los conocimientos de dicha persona medianamente versada en la materia, en combinación con la información contenida en la descripción le permiten establecer que el telmisartan permite elevar en un sistema celular la expresión de genes, de cuya transcripción se sabe que es regulada por el receptor PPARgamma. A fin de garantizar condiciones comparables, se observa y cuantifica este efecto en el marco de la presente invención con ayuda de una línea celular establemente transformada (Ver Ejemplo 2).

En adición a lo anterior una persona medianamente versada en la materia sabe que por una parte el inhibidor DPP4 es conocido en el arte y que permite un desarrollo posterior orientado a la terapia de enfermedades cardiovasculares. Para complementar este argumento se presenta junto con este memorial copia del artículo titulado "DIPPEPTIDY PEPTIDASE IV INHIBITION AS AN APPROACH TO THE TRATMENT AND PREVENTION OF TYPE 2 DIABETES: A HISTORICAL PERSPECTIVE". De otro lado, se conoce que los antagonistas de calcio están dirigidos al tratamiento de la hipertensión. Por último, la persona medianamente versada en la materia sabe que la presencia del diurético en la composición busca reducir la presión arterial sistólica.

De acuerdo con lo anterior se considera que la presente invención se encuentra debidamente sustentada en la descripción, por cuanto una persona medianamente versada en la materia, basada en la descripción y en sus conocimientos puede llevar a cabo la invención. Adicionalmente, la descripción indica cuáles son las características técnicas que contribuye al estado del arte y que le otorgan patentabilidad a la invención.

Finalmente en línea con el artículo arriba mencionado, consideramos que la definición 'un inhibidor DPP4' es conocida para la persona medianamente versada en la materia y que por lo tanto, debe ser

CAVELIER

ABOGADOS

aceptada en el pliego reivindicatorio de la solicitud divisional por ser clara y concisa.

4.2 Argumentos a favor de la novedad de la invención

De acuerdo con el Artículo 16 de la Decisión 486:

Artículo 16.- Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.

Consecuentemente, una anterioridad relacionada con una invención podrá afectar su novedad únicamente si revela todas las características técnicas esenciales de la misma.

De acuerdo con la práctica de ese Despacho, la novedad se determina por la comparación directa entre la invención y el estado de la técnica. En el caso que se encuentre una anterioridad que revele todas las características técnicas de la invención tal como se reivindica entonces se considera que existe falta de novedad. Por el contrario, si la invención provee por lo menos una diferencia técnica con respecto al arte previo, entonces se considera que la misma es novedosa. La determinación de características técnicas implícitas y de posibilidades de acuerdo con la información contenida en el arte previo no puede ser considerada como materia válida para la validación de la novedad sino del nivel inventivo.

Es entonces relevante mencionar que ninguna de las anterioridades citadas por el Examinador revela una mezcla de telmisartan con amlodipina o nifedipina ó una mezcla de telmisartan con un inhibidor DPP4.

Por lo tanto, ninguna de las anterioridades D7 a D9 ó D11 puede ser considerada una anterioridad válida capaz de afectar la novedad de la solicitud madre o de la solicitud divisional.

4.2 Argumentos a favor del nivel inventivo de la presente solicitud

Señala el Artículo 18 de la Decisión 486 que una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir

CAVELIER

ABOGADOS

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 del Manual Andino de Patentes y 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. Adicionalmente se considera que una mejora sustancial, un efecto inesperado o una ventaja con respecto al arte previo es un indicio de nivel inventivo, por cuanto aportan un salto tecnológico en la regla técnica.

En el presente caso se tiene que D10 no revela o sugiere las combinaciones específicas de telmisartan con amlodipina, nifedipina ó un inhibidor de DPP4.

De otro lado, es relevante poner de presente que la presente invención enseña que el telmisartan no sólo reduce la presión sanguínea sino que también interactúa con el receptor PPAR-gamma de forma similar que los sensibilizadores de inulina: troglitazona, rosiglitazona o pioglitazona y que son empleados para tratar la diabetes tipo 2.

La presente invención también enseña que entre los bloqueadores del receptor de angiotensina II, el telmisartan tiene la interacción más pronunciada con el receptor PPAR-gamma. Consecuentemente, el telmisartan se convierte en el antagonista del receptor AT1 de combinación preferido de amlodipina, nifedipina o un inhibidor DPP4.

De acuerdo con lo anterior, la combinación de telmisartan con amlodipina, nifedipina ó un inhibidor DPP4 permite tratar la diabetes manifiesta de tipo 2, así como los primeros síntomas del trastorno metabólico complejo de la prediabetes, es decir, la prevención de una diabetes mellitus de tipo 2.

CAVELIER

ABOGADOS

Por lo tanto, la presente invención no resulta no sólo ^{no} obvia sino que además provee una mejora sustancial sobre el arte previo.

Solicitamos atentamente tener en cuenta los argumentos, modificaciones y aclaraciones que se presentan, de forma que se demuestra que la presente solicitud es patentable de acuerdo con las disposiciones de la Decisión 486.

5. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente solicito que se continúe su tramitación.

6. ANEXOS

- Formulario de división de una solicitud en trámite
- Descripción de la solicitud divisional
- Pliego reivindicatorio para la solicitud divisional conformado por 6 reivindicaciones
- Recibo por concepto de presentación de solicitud
- Nuevo pliego reivindicatorio para la solicitud madre conformado por 6 reivindicaciones
- Formulario de modificaciones
- Artículo titulado: "DIPEPTIDY PEPTIDASE IV INHIBITION AS AN APPROACH TO THE TRATMENT AND PREVENTION OF TYPE 2 DIABETES: A HISTORICAL PERSPECTIVE"

Señora Directora,

Luz Clemencia de Páez
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

COLO-09255-264-005-1
COLO-09255-841-032-7
COLO-09255-841-148-1
JMS\JMS\ID-170879\WPCL9255
No. M-2010-170879\JMS



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

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: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania. Dirección: Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim, Alemania Domicilio: Ingelheim, Alemania Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>35.456.344</u> T. P. <u>23.555</u>
4	Número de expediente: <u>06.008.335</u>	
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 \$114.000, 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.	

391
390
390**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO ÚNICO DE CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1

SOLICITUD DE:☐ Conversión.☒ División☐ Fusión☐ Patente de Invención☐ Patente de Modelo de Utilidad☐ Registro de Diseño Industrial☐ Esquemas de Trazado para Circuitos Integrados

2

**SOLICITANTE
(71)****Nombre:** BOEHRINGER INGELHEIN
INTERNATIONAL GMBHSociedad constituida y existente bajo las
leyes Alemania.**Dirección:** Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein,
Alemania**Domicilio:** Ingelheim am Rhein,
Alemania**Teléfono:** 546 09 70 **Fax:** 249 40 70**E-mail:** clientes@cavelier.com**IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO****Nombre:** LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ**Dirección:** Carrera 4ª. No. 72-35**Teléfono:** 347 36 11**Fax:** 211 86 50**E-mail:** clientes@cavelier.com**Domicilio:** Bogotá, Colombia.**IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 35.456.344 T. P. 23.555

4

CONVERSIÓN

Expediente No: _____

De: _____

A: _____

5

DIVISIÓNExpediente No: 06.008.335No. de Divisionales: 1

6

FUSIÓN

Expediente No: _____

Expediente No: _____

7

Comprobante de pago No.: 10-34.599**Fecha:** 4 de mayo de 2010

8

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa por 554.000.00
- ☐ 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 de la Solicitud Divisional.

394
393
15

REIVINDICACIONES MODIFICADAS SOLICITUD MADRE

1. Composición farmacéutica que comprende telmisartano o una de sus sales en combinación con amlodipina ó nifedipina;
2. La composición de la reivindicación 1, caracterizada porque contiene 20-200 mg de telmisartano.
3. La composición de la reivindicación 2, caracterizada porque contiene 40, 80 o 160 mg de telmisartano.
4. La composición de la reivindicación 1, caracterizada porque el antagonista del receptor de la angiotensina II, telmisartano, es adicionalmente combinado con un diurético.
5. La composición de la reivindicación 4, caracterizada porque contiene 10-50 mg de HCTZ o clortalidona.
6. La composición de la reivindicación 5, caracterizada porque contiene 12,5 o 25 mg de HCTZ.

JMS\JMS\ID-170905\WPCL9255

Breakthroughs and Views

Dipeptidyl peptidase IV inhibition as an approach to the treatment and prevention of type 2 diabetes: a historical perspective

Carolyn F. Deacon* and Jens J. Holst

Department of Medical Physiology, The Panum Institute, Blegdamsvej 3, DK-2200 Copenhagen N, Denmark

Received 12 April 2002

We have read with interest the recent paper by Hinke et al. [1], which appeared in the March issue of Biochemical and Biophysical Research Communications. In their paper, Hinke et al. describe the potential of inhibitors of dipeptidyl peptidase IV (DPP IV) as novel therapeutic agents to treat type 2 diabetes, and address the question of whether the mechanism of action of metformin involves inhibition of DPP IV to enhance the antidiabetic effect of the incretin hormone glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Having read the paper, we were concerned that the authors have presented a summary of the literature which is not perfectly balanced and is, in some instances, inaccurate. The purpose of this short paper is, therefore, to present a balanced and accurate review of the studies which have led up to the current interest in developing DPP IV inhibitors as therapeutic agents in type 2 diabetes.

The discovery in the early 1980s that mammalian proglucagon contains, in addition to glucagon, sequences of two related peptides [2], began a search for the biological function of these additional peptides, with many research groups taking up the chase, our own amongst them. With the demonstration that GLP-1 was probably the most potent insulinotropic agent hitherto known [3–5], interest grew explosively. GLP-1 was shown to be released in response to orally ingested nutrients and to act as an incretin hormone, stimulating meal-induced insulin secretion (see [6,7] for reviews). Particular excitement was aroused when it was shown in 1992 that GLP-1 was also effective in patients with type 2 diabetes [8,9], and could normalise blood glucose in these subjects when given as a continuous intravenous infusion [10–12]. However, unexpectedly, the effects of a single subcutaneous injection of GLP-1 were dis-

appointing. Despite plasma levels of immunoreactive GLP-1 being maintained well above basal levels [13], insulin secretion rapidly returned to pre-treatment values and blood glucose concentrations were not normalised [13–15]. However, the effect of repeated subcutaneous administration on fasting blood glucose is as good as that of intravenous administration [13], and continuous subcutaneous administration is also effective [16].

The first hint of an explanation for the short-lived effectiveness of single subcutaneous injections of GLP-1 was indicated in 1992. In a meeting abstract, Buckley and Lundquist [17] described degradation of GLP-1 by plasma and the resulting formation of a metabolite truncated by two N-terminal residues, but it was Mentlein et al. [18] in 1993, who identified the enzyme responsible. In *in vitro* incubations, they showed that micromolar concentrations of GLP-1 (and the other related incretin hormone, glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GIP) were N-terminally degraded by DPP IV [18]. This finding spurred research into incretin hormone metabolism *in vivo*. Our own group [19], first became interested in this specific area in mid 1993, resulting in the presentation of preliminary data showing that also picomolar concentrations of GLP-1 were degraded by human plasma *in vitro*. In these early days, research effort from our own group would appear now to have paralleled that of Pederson et al. and Demuth et al. with the first reports that GLP-1 was degraded by DPP IV *in vivo* appearing in 1995. Thus, we published that physiological concentrations of GLP-1 were degraded by DPP IV and, furthermore, identified the truncated metabolite as an *endogenous* circulating peptide *in man* in March 1995 [20], while Kieffer et al. were the first to show *in vivo* degradation of *exogenously* administered GLP-1 (and GIP) *in rats* in August 1995 [21]. This was followed one month later by our own

* Corresponding author.

E-mail address: deacon@mfi.ku.dk (C.F. Deacon).

demonstration that exogenous GLP-1, particularly after subcutaneous injection, was N-terminally degraded in both normal and diabetic subjects [22], and later, with the development of specific analyses, endogenous GIP was also shown to be N-terminally degraded [23]. Indirect observations in uremic patients had indicated a role for the kidney in the elimination of GLP-1 [24], and this was later confirmed in rats by Ruiz-Grande et al. [25] in 1993. Subsequently, our own group extended the observations to include the liver in 1996, and by use of region-specific radioimmunoassays showed that N-terminal degradation of GLP-1, particularly in the hepatic bed, was widespread [26]. Similar findings were later shown for GIP [27]. Taken together with the knowledge that DPP IV has a widespread distribution in the renal tubules, on hepatocytes and on capillary endothelium (reviewed in [28]) and the suggestion that the truncated metabolites may not be able to activate the respective incretin receptors [18,29,30], an important role for DPP IV in the physiological regulation of GLP-1 and GIP activity was suggested [18,20,21]. The finding that the enzyme is localised in the endothelium of capillaries actually adjacent to the GLP-1-containing L-cells [31], together with the demonstration that over half of newly synthesised (intact) GLP-1 is N-terminally degraded even before it leaves the local capillary bed to enter the systemic circulation [31], further underscores the relevance of DPP IV in incretin hormone biology.

The elucidation of the pivotal role of DPP IV in incretin hormone metabolism coupled with on-going studies from many research groups into the possibility of using GLP-1 therapeutically prompted the initiation of studies into the possibility of manipulating the *in vivo* metabolism of GLP-1 as a novel therapeutic approach, and the idea of using DPP IV inhibitors as a diabetes treatment has been the focus of much recent interest (academic as well as commercial). Hinkle et al. [1] claim that their own research group was the first to postulate such a "link between the possible benefits of DPP IV inhibition and glycemic control due to enhancement of the incretin effect" [32]. However, examination of the literature reveals this not to be the case. Our own study, published in 1995 [22], a full year before the Pauly [32] study, discussed the role of DPP IV in incretin hormone metabolism and concluded that "inhibition of dipeptidyl peptidase IV may prove a useful adjunct in the management of type 2 diabetes" because "inhibition of GLP-1 (7–36) amide degradation would ... increase the availability of the biologically active peptide," and it was additionally suggested that DPP IV-resistant GLP-1 analogues may also have therapeutic potential [22]. This was followed by a review paper [33] in which we discussed the therapeutic potential of DPP IV inhibitors in diabetes treatment. In fact, Pauly et al. [32] do not actually mention DPP IV inhibitors in relation to glycaemic control *per se*, but rather speculate that DPP IV

inhibition "is predicted to have a profound effect on the enteroinsular axis" because of "an increased half-life of endogenously released GIP and GLP-1."

The initial suggestion in 1995, that DPP IV inhibition may influence GLP-1 metabolism *in vivo* leading to improvements in glucose tolerance [22], was indicated to be correct in two preliminary communications presented at the same meeting in 1996. Thus, partial inhibition of DPP IV with diprotin A (a competitive substrate of DPP IV which is not wholly effective *in vivo*) reduced the N-terminal degradation of exogenous GLP-1 in anaesthetised pigs [34], while the inhibitor ile-thiazolidide was observed to improve glucose tolerance in rats [35]. These preliminary observations were subsequently confirmed in full papers. Thus, in May 1998, Deacon et al. [36] demonstrated that the inhibitor valine-pyrrolidide improved the metabolic stability of intact GLP-1 3-fold, potentiating its insulinotropic and anti-hyperglycaemic effects, while Pederson et al. [37] reported in August 1998 that ile-thiazolidide improved glucose tolerance in rats. Subsequently, these studies have been corroborated by a number of acute studies all demonstrating that DPP IV inhibition is effective in animal models of impaired glucose tolerance [38–40]. Data on whether long-term DPP IV inhibition maintains its beneficial effect on glucose tolerance is only just beginning to emerge. Brand et al. [41] in a meeting abstract from 1999, reported that improved glucose tolerance was maintained after 1-week treatment with valine-pyrrolidide in Zucker obese rats, while more recently, Pospisilik et al. [42] first in a preliminary communication in 2001 and subsequently as a full paper in 2002 [43], demonstrated that 12-week treatment was also associated with sustained improvements in glucose tolerance. In fact, in the latter report [43], the effect of DPP IV inhibition actually appeared to improve with time. The preliminary results from human studies are also starting to be reported. Thus, single dose treatment with a DPP IV inhibitor reduces the glucose excursion in both healthy and diabetic subjects [44,45], while chronic treatment over 4 weeks improves metabolic control in patients with type 2 diabetes [46]. These preliminary results are encouraging, and support the hypothesis that DPP IV inhibition may be a viable approach to diabetes treatment.

In their paper Hinkle et al. [1], examine whether the mechanism of action of metformin involves inhibition of DPP IV. They suggest that the only other study to examine a potential interaction between metformin, GLP-1 and DPP IV was carried out by Mannucci et al. [47], and that no studies have been carried out in diabetic subjects. Again, we find this to be inaccurate, since our own group [48] also published a study in 2001, in which the effects of metformin alone, GLP-1 alone and metformin + GLP-1 were examined in patients with type 2 diabetes. Hinkle et al. [1] criticise the study of Mannucci et al. [47] for failing to measure total GLP-1 in addition

to intact GLP-1 levels, yet ignore the Zander et al.'s [48] study where both these parameters were measured and found to be identical in the GLP-1 alone and metformin + GLP-1 treated groups. Indeed, in the Zander et al.'s [48] paper, it was concluded that "inhibition of GLP-1 degradation cannot explain the additive effect of GLP-1 and metformin."

It is our intention that this short chronological review should recognise all the studies which have contributed to the elucidation of incretin hormone metabolism and the subsequent research into the therapeutic potential of DPP IV inhibitors for the prevention and treatment of type 2 diabetes. It is our hope that future reports will acknowledge fairly the contributions of *all* pertinent research in this intriguing field.

References

- [1] S.A. Hinkle, K. Kühn-Wache, T. Hoffmann, R.A. Pederson, C.H.S. McIntosh, H.U. Demuth, Metformin effects on dipeptidylpeptidase IV degradation of glucagon-like peptide-1. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 291 (2002) 1302–1308.
- [2] G.T. Bell, R.F. Santerre, G.T. Mullenbach, Hamster proglucagon contains the sequence of glucagon and two related peptides. *Nature* 302 (1983) 716–718.
- [3] J.J. Holst, C. Ørskov, T.W. Schwartz, T. Bühl, F.G.A. Baldissarra, Proglucagon 78–107, a potent insulinotropic hormone from lower small intestine. *Diabetologia* 29 (1986) A549 (abstract).
- [4] S. Mojsov, G.C. Weir, J.P. Habener, Insulinotropic glucagon-like peptide I (7–37) co-encoded in the glucagon gene is a potent stimulator of insulin release in the perfused rat pancreas. *J. Clin. Invest.* 79 (1987) 616–619.
- [5] J.J. Holst, C. Ørskov, O.V. Nielsen, T.W. Schwartz, Truncated glucagon-like peptide I, an insulin-releasing hormone from the distal gut. *FEBS Lett.* 211 (1987) 169–174.
- [6] J.J. Holst, Glucagon-like peptide-1, a gastrointestinal hormone with a pharmaceutical potential. *Curr. Med. Chem.* 6 (1999) 415–431.
- [7] T.J. Kieffer, J.F. Habener, The glucagon-like peptides. *Endocr. Rev.* 20 (1999) 876–913.
- [8] M. Gutniak, C. Ørskov, J.J. Holst, B. Åhrén, S. Efendic, Antidiabetogenic effect of glucagon-like peptide-1 (7–36) amide in normal subjects and patients with diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 326 (1992) 1316–1322.
- [9] D.M. Nathan, E. Schreiber, H. Fogel, S. Mojsov, J.F. Habener, Insulinotropic action of glucagon-like peptide-1 (7–37) in diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 15 (1992) 270–276.
- [10] M.A. Nauck, N. Klein, C. Ørskov, J.J. Holst, B. Willms, C. Creutzfeldt, Normalization of fasting hyperglycemia by exogenous-1 (7–36 amide) in type 2 GLP diabetic patients. *Diabetologia* 36 (1993) 741–744.
- [11] J. Rachman, F.M. Gribble, B.A. Barrow, J.C. Levy, K.D. Buchanan, R.C. Turner, Normalization of insulin responses to glucose by overnight infusion of glucagon-like peptide-1 (7–36) amide in patients with NIDDM. *Diabetes* 45 (1996) 1524–1530.
- [12] J. Larsen, B. Hylleberg, K. Ng, P. Damsbo, Glucagon-like peptide-1 infusion must be maintained for 24 h/day to obtain acceptable glycemia in type 2 diabetic patients who are poorly controlled on sulphonylurea treatment. *Diabetes Care* 24 (2001) 1416–1421.
- [13] M.A. Nauck, D. Wollschläger, J. Werner, J.J. Holst, C. Ørskov, W. Creutzfeldt, B. Willms, Effects of subcutaneous glucagon-like peptide 1 (GLP-1 [7–36 amide]) in patients with NIDDM. *Diabetologia* 39 (1996) 1546–1553.
- [14] L. Juntti-Berggren, J. Pilon, F. Karpo, A. Hamsten, M. Gutniak, L. Vignati, S. Efendic, The antidiabetogenic effect of GLP-1 is maintained during a 7-day treatment period and improves diabetic dyslipoproteinemia in NIDDM patients. *Diabetes Care* 19 (1996) 1200–1206.
- [15] J.F. Todd, J.P.H. Wilding, C.M.B. Edwards, F.A. Khan, M.A. Ghatei, S.R. Bloom, Glucagon like peptide 1 (GLP 1): a trial of treatment in noninsulin dependent diabetes. *Eur. J. Clin. Invest.* 27 (1997) 533–536.
- [16] M. Zander, S. Madsbad, J.L. Madsen, J.J. Holst, Effect 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: of a parallel-group study. *Lancet* 359 (2002) 824–830.
- [17] D.J. Buckley, P. Lundquist, Analysis of the degradation of insulinotropic [GLP-1 (7–37)] in human plasma and production of degradation resistant analogs. *Regul. Pept.* 40 (1992) 117 (abstract).
- [18] R. Mentlein, B. Gallwitz, W.E. Schmidt, Dipeptidyl peptidase IV hydrolyses gastric inhibitory polypeptide, glucagon-like peptide-1 (7–36) amide, peptide histidine methionine and is responsible for their degradation in human serum. *Eur. J. Biochem.* 214 (1993) 829–835.
- [19] C.F. Deacon, J.J. Holst, Glucagon-like peptide-1 (GLP-1): metabolism by human plasma in vitro. *J. Endocrinol.* 143 (Suppl) (1994) P22 (abstract).
- [20] C.F. Deacon, A.H. Johnsen, J.J. Holst, Degradation of glucagon-like peptide-1 by human plasma in vitro yields an N-terminally truncated peptide which is a major endogenous metabolite in vivo. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 80 (1995) 952–957.
- [21] T.J. Kieffer, C.H.S. McIntosh, R.A. Pederson, Degradation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and truncated glucagon-like peptide. *Endocrinology* 136 (1995) 3585–3596.
- [22] C.F. Deacon, M.A. Nauck, M. Tost-Nielsen, L. Fridal, B. Willms, J.J. Holst, Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide-1 are rapidly degraded from the NH₂-terminus in type II diabetic patients and in healthy subjects. *Diabetes* 44 (1995) 1126–1131.
- [23] C.F. Deacon, M.A. Nauck, J. Meier, K. Hücking, J.J. Holst, Degradation of endogenous and exogenous gastric inhibitory polypeptide in healthy and in type 2 diabetic subjects as revealed using a new assay for the intact peptide. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85 (2000) 3575–3581.
- [24] C. Ørskov, J. Andreasen, J.J. Holst, All products of proglucagon are elevated in plasma from uremic patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 74 (1992) 379–384.
- [25] C. Ruiz-Grande, C. Alarcón, A. Alántara, C. Castilla, J.M. Novoa, M.L. Villanueva-Peñacarrillo, I. Valverde, Renal catabolism of truncated glucagon-like peptide-1. *Horm. Metab. Res.* 25 (1993) 612–616.
- [26] C.F. Deacon, L. Fridal, L. Klarskov, M. Olesen, J.J. Holst, Glucagon-like peptide-1 undergoes differential tissue-specific metabolism in the anesthetized pig. *Am. J. Physiol.* 271 (1996) E458–E464.
- [27] C.F. Deacon, P. Danielsen, L. Klarskov, M. Olesen, J.J. Holst, Dipeptidyl peptidase IV inhibition reduces the degradation and clearance of GIP and potentiates its insulinotropic and anti-hyperglycemic effects in anesthetized pigs. *Diabetes* 50 (2001) 1588–1597.
- [28] R. Mentlein, Dipeptidyl-peptidase IV (CD26)—role in the inactivation of regulatory peptides. *Regul. Pept.* 85 (1999) 9–24.
- [29] D. Grandt, B. Sieberg, J. Sievert, M. Schimiczek, U. Becker, B. Holtmann, P. Leyer, J.R. Roewe, V.E. Eysack, K. Goebell, M. Müller, Is GLP-1 (9–36) amide an endogenous antagonist at GLP-1 receptors? *Digestion* 55 (1994) 302 (abstract).

398
397
396
395
394
393
392
391
390
389
388
387
386
385
384
383
382
381
380
379
378
377
376
375
374
373
372
371
370
369
368
367
366
365
364
363
362
361
360
359
358
357
356
355
354
353
352
351
350
349
348
347
346
345
344
343
342
341
340
339
338
337
336
335
334
333
332
331
330
329
328
327
326
325
324
323
322
321
320
319
318
317
316
315
314
313
312
311
310
309
308
307
306
305
304
303
302
301
300
299
298
297
296
295
294
293
292
291
290
289
288
287
286
285
284
283
282
281
280
279
278
277
276
275
274
273
272
271
270
269
268
267
266
265
264
263
262
261
260
259
258
257
256
255
254
253
252
251
250
249
248
247
246
245
244
243
242
241
240
239
238
237
236
235
234
233
232
231
230
229
228
227
226
225
224
223
222
221
220
219
218
217
216
215
214
213
212
211
210
209
208
207
206
205
204
203
202
201
200
199
198
197
196
195
194
193
192
191
190
189
188
187
186
185
184
183
182
181
180
179
178
177
176
175
174
173
172
171
170
169
168
167
166
165
164
163
162
161
160
159
158
157
156
155
154
153
152
151
150
149
148
147
146
145
144
143
142
141
140
139
138
137
136
135
134
133
132
131
130
129
128
127
126
125
124
123
122
121
120
119
118
117
116
115
114
113
112
111
110
109
108
107
106
105
104
103
102
101
100
99
98
97
96
95
94
93
92
91
90
89
88
87
86
85
84
83
82
81
80
79
78
77
76
75
74
73
72
71
70
69
68
67
66
65
64
63
62
61
60
59
58
57
56
55
54
53
52
51
50
49
48
47
46
45
44
43
42
41
40
39
38
37
36
35
34
33
32
31
30
29
28
27
26
25
24
23
22
21
20
19
18
17
16
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1

- [30] L.B. Knudsen, L. Pridal, Glucagon-like peptide-1 (9–36) amide is a major metabolite of glucagon-like peptide-1 (7–36) amide after in vivo administration to dogs, and it acts as an antagonist on the pancreatic receptor, *Eur. J. Pharmacol.* 318 (1996) 429–435.
- [31] L. Hansen, C.F. Deacon, C. Ørskov, J.J. Holst, Glucagon-like peptide-1 (7–36) amide is transformed to glucagon-like peptide-1 (9–36) amide by dipeptidyl peptidase IV in the capillaries supplying the L cells of the porcine intestine, *Endocrinology* 140 (1999) 5356–5363.
- [32] R.P. Pauly, F. Rosche, M. Wermann, C.H. McIntosh, R.A. Pederson, H.U. Demuth, Investigation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide-(1–42) and glucagon-like peptide-1-(7–36) degradation in vitro by dipeptidyl peptidase IV using matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry. A novel kinetic approach, *J. Biol. Chem.* 271 (1996) 23222–23229.
- [33] J.J. Holst, C.F. Deacon, Inhibition of the activity of dipeptidyl peptidase IV as a treatment for type 2 diabetes, *Diabetes* 47 (1998) 1663–1670.
- [34] C.F. Deacon, L. Pridal, M. Olesen, L. Klarskov, J.J. Holst, Dipeptidyl peptidase IV inhibition influences GLP-1 metabolism in vivo, *Regul. Pept.* 64 (1996) 30 (abstract).
- [35] R.P. Pauly, H.U. Demuth, F. Rosche, J. Schmidt, H.A. White, C.H.S. McIntosh, R.A. Pederson, Inhibition of dipeptidyl peptidase IV (DP IV) in rat results in improved glucose tolerance, *Regul. Pept.* 64 (1996) 148 (abstract).
- [36] C.F. Deacon, T.E. Hughes, J.J. Holst, Dipeptidyl peptidase IV inhibition potentiates the insulinotropic effect of glucagon-like peptide-1 in anesthetized pigs, *Diabetes* 47 (1998) 764–769.
- [37] R.A. Pederson, H.A. White, D. Schlenzig, R.P. Pauly, C.H. McIntosh, H.U. Demuth, Improved glucose tolerance in Zucker fatty rats by oral administration of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor isoleucine thiazolidide, *Diabetes* 47 (1998) 1253–1258.
- [38] R.P. Pauly, H.U. Demuth, F. Rosche, J. Schmidt, H.A. White, F. Lynn, C.H. McIntosh, R.A. Pederson, Improved glucose tolerance in rats treated with the dipeptidyl peptidase IV (CD26) inhibitor Ile-thiazolidide, *Metabolism* 48 (1999) 385–389.
- [39] B. Balkan, L. Kwasnik, R. Miscrendino, J.J. Holst, X. Li, Inhibition of dipeptidyl peptidase IV with NVP-DPP728 increases plasma GLP-1 (7–36 amide) concentrations and improves oral glucose tolerance in obese Zucker rats, *Diabetologia* 42 (1999) 1324–1331.
- [40] B. Ahren, J.J. Holst, H. Martensson, B. Balkan, Improved glucose tolerance and insulin secretion by inhibition of dipeptidyl peptidase IV in mice, *Eur. J. Pharmacol.* 404 (2000) 239–245.
- [41] C.L. Brand, P.J. Larson, P.F. Nielsen, B. Peschke, R.D. Carr, Chronic administration of valine pyroglutamate, a selective inhibitor of dipeptidyl peptidase IV, improves glucose tolerance without affecting food intake in Zucker Obese rats, *Diabetes* 48 (Suppl 1) (1999) 1186 (abstract).
- [42] J.A. Pospisilik, S. Stafford, H.U. Demuth, C.H.S. McIntosh, R.A. Pederson, Long-term DP IV (P32/98) treatment causes sustained improvements in glucose tolerance, insulin sensitivity, and hyperinsulinemia in *fa/fa* Zucker rats, *Diabetes* 50 (Suppl 2) (2001) A311 (abstract).
- [43] J.A. Pospisilik, S.G. Stafford, H.U. Demuth, R. Brownsey, W. Parkhouse, D.T. Finogood, C.H.S. McIntosh, R.A. Pederson, Long-term treatment with the dipeptidyl peptidase IV inhibitor P32/98 causes sustained improvements in glucose tolerance, insulin sensitivity, hyperinsulinemia and β -cell glucose responsiveness in VDF (*fa/fa*) Zucker rats, *Diabetes* 51 (2002) 943–950.
- [44] H.U. Demuth, T. Hoffmann, K. Glund, C.H.S. McIntosh, R.A. Pederson, K. Fucker, S. Fischer, M. Hanefeld, Single dose treatment of diabetic patients by the DP IV inhibitor P32/98, *Diabetes* 49 (Suppl 1) (2000) A102 (abstract).
- [45] P. Rothenburg, J. Kalbag, H. Smith, R. Gingsrich, J. Nodelman, E. Villhauer, J. McLeod, T. Hughes, Treatment with a DPP-IV inhibitor, NVP-DPP728, increases prandial intact GLP-1 levels and reduces glucose exposure in humans, *Diabetes* 49 (Suppl 1) (2000) A39 (abstract).
- [46] B. Ahren, E. Simonsson, S. Efendic, J. Eriksson, P. Bavenholm, P.A. Jansson, M. Landin-Olsson, H. Torgeirsson, E. Rask, M. Sandqvist, S. Dickinson, E. Holmes, Inhibition of DPP-IV by NVP-DPP728 improves metabolic control over a 4 week period in type 2 diabetes, *Diabetes* 50 (Suppl 2) (2001) A104 (abstract).
- [47] E. Mannucci, A. Ognibene, F. Cremasco, G. Bardini, A. Mencucci, E. Pierazzuoli, S. Ciani, G. Messeri, C.M. Rotella, Effect of metformin on glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and leptin levels in obese nondiabetic subjects, *Diabetes Care* 24 (2001) 489–494.
- [48] M. Zander, M. Taskiran, M.B. Toft-Nielsen, S. Madsbad, J.J. Holst, Additive glucose-lowering effects of glucagon-like peptide-1 and metformin in type 2 diabetes, *Diabetes Care* 24 (2001) 720–725.

399
D12
399

Combination of Organic Compounds

Sexual dysfunction (SD) is more commonly observed in hypertensive patients especially those with diabetes and/or hyperlipidemia. Further, many commonly used anti-hypertensive drugs such as diuretics and beta-blockers can interfere with sexual function in both sexes, causing loss of libido, impairment of erectile function and ejaculation in men and delay or prevent orgasm in women. A specific angiotensin receptor blocker or antagonist (ARB), losartan, has been shown to have an advantage in preservation of sexual function when used clinically for the treatment of hypertensive disorder in male rats. Chan P. et al., Pharmacology, 58(3): 132-9 (1999). It has also been suggested that administration of ARBs result in smooth muscle relaxation and thus erection in an anesthetized dog. Klor I. et al., J. Urol., 157(5): 1920-1925 (1997). However, heretofore, there has not been a suitable treatment for SD associated with hypertension. Because of low response (40-55% efficacy) to antihypertensive monotherapy, combination therapy for hypertension (>80% efficacy) has to be used in a large number of patients.

Accordingly, there is a need for a method of treating a patient suffering from SD associated with hypertension comprising administering a therapeutically effective amount of a pharmaceutical combination to the patient, wherein the pharmaceutical combination comprises as active ingredients:

- (i) an ARB or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and
- (ii) (a) an anti-hypertensive drug or a pharmaceutically acceptable salt thereof or (b) a statin or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The pharmaceutical combination may be administered as a pharmaceutical composition comprising the pharmaceutical combination and a pharmaceutically acceptable carrier.

There is also a need for a method of treating a patient suffering from SD associated with hypertension and another condition, including but not limited to diabetes and hyperlipidemia comprising administering a pharmaceutical combination to the patient, wherein the pharmaceutical combination comprises as active ingredients:

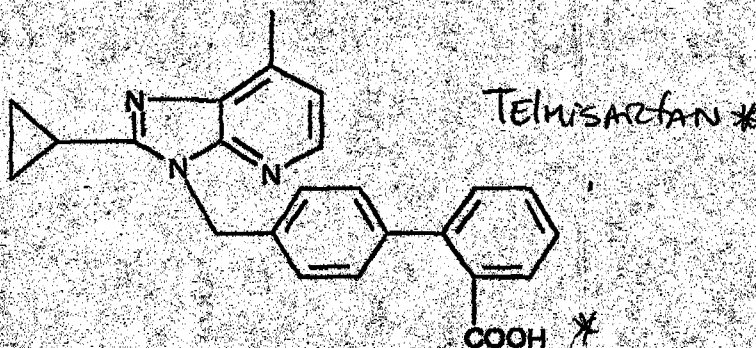
- (i) an ARB or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and
- (ii) (a) an anti-hypertensive drug or a pharmaceutically acceptable salt thereof or (b) a statin or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

400
399

In another embodiment of the present invention there is provided a pharmaceutical composition comprising as active ingredients (i) an ARB or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and (ii) (a) an anti-hypertensive drug or a pharmaceutically acceptable salt thereof or (b) a statin or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier, for the treatment of a patient suffering from SD associated with hypertension and another condition, including but not limited to diabetes and hyperlipidemia.

ARBs (which are called AT₁-receptor antagonists and angiotensin II receptor antagonists) are understood to be those active ingredients which bind to the AT₁-receptor subtype of angiotensin II receptor but do not result in activation of the receptor. As a consequence of the inhibition of the AT₁ receptor, these antagonists can, for example, be employed as anti-hypertensives or for treating congestive heart failure.

The class of ARBs comprises compounds having differing structural features, essentially preferred are the non-peptidic ones. For example, mention may be made of compounds selected from the group consisting of valsartan, losartan, candesartan, eprosartan, irbesartan, saprisartan, tasosartan, telmisartan, the compound with the designation E-1477 of the following formula

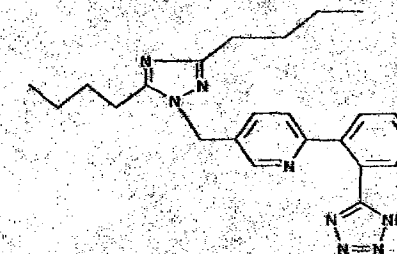


the compound with the designation SC-52458 of the following formula

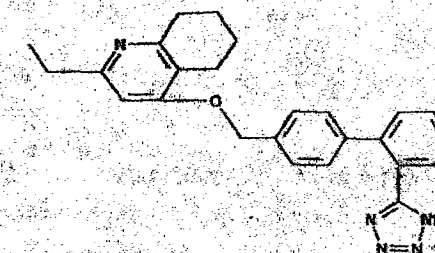
(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
6 June 2002 (06.06.2002)(10) International Publication Number
WO 02/43807 A2

PCT

- (51) International Patent Classification: A61P 15/00, 3/10, 3/06, A61K 45/06, 31/55
- (21) International Application Number: PCT/EP01/13976
- (22) International Filing Date: 29 November 2001 (29.11.2001)
- (23) Filing Language: English
- (24) Publication Language: English
- (30) Priority Date: 1 December 2000 (01.12.2000) US 60/250,540
- (71) Applicant (for all designated States except AT, US): NOVARTIS AG (CH/CH), Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).
- (72) Inventor: and (75) Inventor/Applicant (for US only): SAHOTA, Prasad.
- (73) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GR, GU, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MX, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (74) Agent: BECKER, Konrad; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, Patent & Trademark Department, CH-4002 Basel (CH).
- (81) Designated States (regional): Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, MC, NL, PT, SE, TR).
- Published: without international search report and to be republished upon receipt of that report.
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



and the compound with the designation the compound ZD-8731 of the following formula



or, in each case, a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Preferred ARBs are those agents which have been marketed, most preferred is valsartan or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

inhibitors, diuretics, vasodilators, ARBs, α and β adrenergic blockers and renin inhibitors as well as combinations of the above, for example, ACE inhibitors plus one of CCBs and diuretics and α and β adrenergic blockers plus diuretics.

Examples of CCBs useful in the combinations of the present invention are selected from the group consisting of diltiazem, nifedipine, nimodipine, nitroglycerin, nisoldipine, nicardipine, nisoldipine, nifedipine, isradipine, nisoldipine, verapamil, gallopamil and flunarizine or in each case a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(54) TITLE: COMBINATION OF ORGANIC COMPOUNDS

(57) Abstract: The present invention relates to methods of treating sexual dysfunction associated with hypertension and another condition by administering a pharmaceutical combination of an imidazopyridine phosphodiesterase inhibitor with either an anti-hypertensive drug or an HMG Co-A reductase inhibitor.

402
401
400

In EP 678503 A); especially preferred is the hemi-fumarate salt thereof; detikiren (cf. EP 173481A); terlakiren (cf. EP 266950 A); and zankiren (cf. EP 229667 A). Especially preferred is aliskiren, preferably the hemi-fumarate thereof.

Statins include atorvastatin, cerivastatin, fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin, and simvastatin, or, in each case, a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Preferred statins are those agents which have been marketed, most preferred are fluvastatin, simvastatin, atorvastatin, or pitavastatin or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Preferred combinations according to the present invention comprise the combination of valsartan and an anti-hypertensive drug selected from the group consisting of the CCB amlodipine, especially the besylate thereof, the ACEI benazepril, the ACEI enalapril, the diuretic hydrochlorothiazide, the β -adrenergic blocker metoprolol, the statin fluvastatin, the statin pitavastatin, and the renin inhibitor aliskiren, or, in each case a pharmaceutically acceptable salt thereof.

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

The term "pharmaceutically acceptable salts" or "a pharmaceutically acceptable salt thereof" refer to salts prepared from pharmaceutically acceptable nontoxic acids or bases including inorganic acids and bases. Suitable pharmaceutically acceptable acid salts for the first agent and the co-agents of the present invention include acetic, benzenesulfonic (besylate), benzoic, camphorsulfonic, citric, ethenesulfonic, fumaric, gluconic, glutamic, hydrobromic, hydrochloric, isethionic, lactic, maleic, malic, mandelic, methanesulfonic, mucic, nitric, pamolic, pantothenic, phosphoric, succinic, sulfuric, tartaric acid, p-toluenesulfonic, and the like.

The pharmaceutical compositions of the present invention comprise the pharmaceutical combinations as described above plus a pharmaceutically acceptable carrier.

403
402

"SD associated with hypertension" as that term is used herein means the incidence of sexual dysfunction resulting from hypertension as well as from the medical treatment of hypertension with drugs irrespective of the presence of diabetes and hyperlipidemia.

"SD associated with hypertension and another condition, including but not limited to hyperlipidemia and diabetes" as that term is used herein means the incidence of sexual dysfunction resulting from these conditions.

The treatment of SD associated with hypertension and the treatment of SD associated with hypertension and another condition by methods described in the present invention may be demonstrated in the following pharmacological test:

An international, multi-center, double-blind, randomized, active-controlled trial, is conducted in approximately 14000 patients with essential hypertension and moderate to high cardiovascular risk profiles. In this trial, valsartan or amlodipine are administered as monotherapy. Dosages, e.g. once a day, are as follows: Valsartan is administered in 40, 80, or 160 mgs; amlodipine is administered in 2.5, 5 or 10 mgs.

For combination therapy, valsartan is administered in combination with one of amlodipine, simvastatin or hydrochlorothiazide (HCTZ). During the development of these combinations, valsartan is administered once or twice daily at 40, 80, 160 or 320 mgs. Co-administered with valsartan is Amlodipine at a dose of 2.5, 5 or 10 mgs; simvastatin at a dose of 20, 40 or 80 mgs or HCTZ at a dose of 12.5 or 25 mgs.

After the administration of the above monotherapies and combinations patients are evaluated for quality of life, including sexual function. Applicant has surprisingly found that the combinations described above achieve a therapeutic effect of lowering sexual dysfunction in the patients greater than the therapeutic effect achieved by the sum of the administration of the active ingredients separately.

Further, administration of pharmaceutical combinations of the invention have a therapeutic effect for (i) reducing sexual dysfunction associated with hypertension and (ii) reducing sexual dysfunction associated with hypertension and another condition. The administration of these combinations also achieves a synergistic therapeutic effect for (i)

404
403
403

reducing sexual dysfunction associated with hypertension and (ii) reducing sexual dysfunction associated with hypertension and another condition which effect is greater than the sum of the therapeutic effect achieved by administration of the active ingredients separately.

To prepare the pharmaceutical compositions of the present invention, the active ingredients, or their pharmaceutically acceptable salts, racemates or enantiomers are combined in intimate admixture by mixing, blending or combining in any manner known to those of skill in the art, with a pharmaceutically acceptable carrier. The pharmaceutically acceptable carrier may take a wide variety of forms depending on the form of preparation desired for administration. As an example, the pharmaceutical compositions comprise of from about 0.1 % to 90 %, preferably of from about 1 % to about 80 % of the active ingredients.

Any suitable route of administration may be employed for providing a mammal with a therapeutically effective amount of the pharmaceutical combinations and compositions of the present invention. For example, oral, rectal, vaginal, topical, parental (subcutaneous, intramuscular, intravenous, transdermal) and like forms of administration may be employed. Dosage formulations include ointments, foams, gels, transdermal patches, tablets (both fractionable and non-fractionable), caplets, powders for inhalations, gelcaps, capsules, elixirs, syrups, chewable tablets, lozenges, troches, dispersions, aerosols, solutions, fast-dissolving wafers, suppositories or suspensions or other known and effective delivery methods.

Oral dosing is preferred. In preparing the compositions in oral dose form, any of the usual pharmaceutical carriers may be employed including any material, composition or vehicle, such as a liquid or solid filler, diluent, excipient, solvent or encapsulating material involved in carrying, formulating or transporting a chemical agent. Specific examples are water, glycols, oils, alcohols and the like in the case of oral liquid preparations. In oral solid forms solid carriers such as starches, sugars, kaolin, lubricants, binders, disintegrating agents and the like may be employed. Oral

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

ASUNTO	Radicación	06 08335
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	444
	Oficio	
	Folios	013

19409

Patente de Invención



Patente de Modelo de
Utilidad



Vía Nacional



Vía PCT (Fase Nacional)



Capítulo I



Capítulo II



No. Solicitud Internacional

PCT/EP2004/008326

Fecha de Presentación
Internacional

24/Julio/2004

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 comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 42 a 65	30/Enero/2006
Reivindicaciones:	Folios 66 a 68	30/Enero/2006
	Folios 328 a 329	25/Febrero/2009
	Folios 393	14/Mayo/2010
Oposiciones:	Folios 112 a 318	Procaps 25/Octubre/2007
Respuesta del solicitante:	Folios 377 a 397	14/Mayo/2010
Prioridad:	US 60 345 278	15/Marzo/2001

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de Prioridad porque:
Esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486).
Y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "USO DE ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA II"

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de una composición que incluya un antagonista del receptor de angiotensina II, para tratar la hipertensión y al mismo tiempo la diabetes.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una composición farmacéutica que comprende telmisartano en combinación con: amlodipina ó nifedipina.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K31/536; A61p11/06.

4. De la Solicitud de Patente

Titulo

El título no corresponde con el objeto de la solicitud porque la combinación reivindicada se refiere a una composición y no al uso la misma el cual no es patentable, por lo cual se sugiere al Solicitante hacer la corrección necesaria.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1, reclama una composición que comprende una combinación de telmisartano con: amlodipina o nifedipina, la cual no esta soportada para que el experto en la materia a partir de la enseñanza particular de la descripción (las composiciones de: telmisartano combinado con metformina (folio 55, pg 14) y telmisartano combinado con hidroclorotiazida, folio 65, pg 24), la extienda a lo reclamado en esta reivindicación. *al objeto*

La reivindicación 4, reclama una composición que comprende una combinación de telmisartano con: amlodipina o nifedipina y un diurético; el grupo farmacológico diurético no caracteriza un compuesto específico por lo tanto la composición no queda definida de forma correcta por sus componentes específicos, lo cual muestra falta de concisión en la presente reivindicación. Además, esta, no esta soportada para que el experto en la materia a partir de la enseñanza particular de la descripción (las composiciones de: telmisartan combinado con metformina (folio 55, pg 14) y telmisartano combinado con hidroclorotiazida, folio 65, pg 24), la extienda a lo reclamado en esta reivindicación.

Las reivindicaciones 5 y 6, reclaman una composición que comprende una combinación de telmisartano con: amlodipina o nifedipina y HCTZ o clortalidona. De estas composiciones, tampoco existe soporte en la descripción o sea ejemplos que contengan los tres principios activos, ya que lo que se encuentra en la descripción son composiciones de: telmisartan combinado con metformina (folio 55, pg 14) y telmisartano combinado con hidroclorotiazida (folio 65, pg 24), lo cual no permite que el experto en la materia a partir de la enseñanza particular de la descripción, la extienda a lo reclamado en esta reivindicación.

Se requiere al Solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

5. De la solicitud de Patente

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

407
486

La reivindicación 1, reclama composiciones de telmisartan con: amlodipina o nifedipina; pero en la descripción solo existen ejemplos, para las composiciones: de telmisartan combinado con metformina y telmisartan combinado con hidroclorotiazida.

6. Análisis de la Oposición

Argumentaciones de Procaps

Laura Catalina Silva, actuando en calidad de apoderada de PROCAPS S.A, argumenta que la presente solicitud carece de Novedad y de aplicación industrial, a la luz de los documentos D1(ES2175098) y D2 (WO0130353).

RESPUESTA DEL SOLICITANTE BOEHRINGER INGELLHEIM INTERNACIONAL (folios 322-330; de 25/02/ 2009):

El interesado antes de entrar a discutir los argumentos que realzan la novedad de la presente invención frente a las enseñanzas de los documentos citados por PROCAPS S.A, decide cambiar el capítulo reivindicatorio desistiendo de las reivindicaciones 1-19 (de uso) y radicando un nuevo capítulo reivindicatorio (1-15 reivindicaciones, folios 328-329).

-El solicitante en su respuesta frente a lo argumentado por el opositor, PROCAPS S.A dice que:

La afirmación de la falta de novedad soportada en los documentos D1 y D2 mencionados anteriormente, resulta equivocada dado que ninguno de estos documentos, enseñan una composición: "tal como esta definida, es decir, una composición farmacéutica que contiene telmisartano en combinación con amlodipina o nifedipina, eplerenona, clopidogrel opcionalmnete combinado con acido acetilsalicílico, ó un inhibidor de DPP4".

RESPUESTA DEL EXAMINADOR TECNICO A LA OPOSICION DE PROCAPS S.A Y AL SOLICITANTE BOEHRINGER INGELLHEIM INTERNACIONAL.

Esta oficina considera que, aunque el solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio y que los documentos D1 y D2 presentados por el opositor, no afecten la novedad de la presente solicitud, por lo tanto no se tendrán en cuenta en el presente análisis de patentabilidad; no obstante, existe el documento WO0243807, que ya divulgaba la combinación reclamada en la reivindicación 1; tal como se demuestra en el presente análisis de patentabilidad.

7. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de Presentación de la Solicitud de Prioridad: Julio 31 de 2003 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D12	WO0243807	Combination of Organic Compounds	Junio 06 de 2002

D12: <http://gb.espacenet.com/search97cgi/s97.cgi.exe?Action=FormGen&Template=gb/en/advanced.htm> divulga una composición que comprende la combinación de telmisartano con

Expediente 06 068335 3er Art 45

nifedipina o amlodipina hidrocloreotiazida y además puede contener hidrocloreotiazida (folios:398-403).

8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1, reclama: Una composición farmacéutica que comprende, Telmisartano o una de sus sales en combinación con amlodipina ó nifedipina.

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D8 (D12)
Composición	
a)Telmisartan o una de sus sales	Telmisartan
b) amlodipina ó nifedipina	ampodipina o amlodipina

El estado de la técnica cercano, corresponde al documento D8 en donde:

El documento D12, divulga una composición que comprende la combinación de: telmisartano con nifedipina o amlodipina (folio 399, pag 4, líneas 1-4) y que además contiene un diurético como HCTZ (folio 402, pg8, líneas 15-16), utilizada para tratar pacientes con disfunción sexual asociada a la hipertensión sin excluir la diabetes y la hiperlipidemia. Así mismo, también, divulga la composición conformada por una combinación de telmisartan con atorvastatina (ver pagina 7 y reivindicación 15), donde ya es conocido que la asociación de un antagonista del receptor AT1 con un inhibidor de la reductasa HMG-CoA, genera un efecto sinérgico a bajas dosis (ver folio 401, página 7, línea 7; folio 402, pg8, línea 28; pg 12, línea 14).

La composición reivindicada se diferencia de D8 en que dicho documento no menciona una composición específica que comprenda los principios activos Telmisartano o una de sus sales, en combinación con amlodipina ó nifedipina.

Pero dado que en la descripción no existe una composición que contenga los dos principios activos, en una misma composición, que dé evidencia de un efecto técnico como por ejemplo, una sinergia ó la disminución de efectos colaterales; una persona del oficio normalmente versada en la materia, podría lograr obviamente, la combinación reclamada.

Adicionalmente al observar la descripción, también se encuentra que el aporte que se realiza el estado de la técnica esta basado en que el telmisartan posee una mejor sensibilidad a la insulina con respecto a otros inhibidores de AT₁ como por ejemplo (losartan e iversatan, Ver folios 59, pg 18, folios60 y 61, pgs 19 y20). Sin embargo esta es una propiedad o efecto presentado por el telmisartan (el cual es conocido en el estado del arte) más no por la combinación de este con la el amlodipino o nifedipidino. Por lo tanto la composición reclamada en la reivindicación 1, no presenta evidencia técnica en la descripción.

De tal manera que la solución propuesta al problema técnico planteado en esta solicitud en la reivindicación 1 es obvia y no tiene Nivel Inventivo. Dado que las reivindicaciones dependientes 2-6, no agregan ninguna característica inventiva a la presente reivindicación, se concluye que estas tampoco son inventivas.

9. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D8 (2)	WO0243807	1-6	Nivel Inventivo

10. Respuesta a los argumentos del señor solicitante

1. El solicitante presenta una solicitud divisional y modificación del capítulo reivindicatorio de la solicitud inicial, no obstante persisten las objeciones de falta de concisión en términos y falta de sustento, como se explica en el numeral 3.1.

Se acepta la divisional y el nuevo capítulo reivindicatorio.

2. El solicitante argumenta (folio 382) que *"es de relevancia mencionar que si bien mediante la simple restricción del capítulo reivindicatorio se debe tener por superada la objeción por unidad de invención, es claro que el concepto común inventivo de la solicitud radica en la combinación de telmisartan bien sea con antagonistas de calcio (amlodipina /nifedipina) o con el inhibidor de DPP4"*.

Se aclara que el concepto común inventivo que relaciona las invenciones, debe cumplir por sí mismo con los requisitos de novedad y nivel inventivo, lo cual no ocurre con el telmisartan porque es conocido en el estado de la técnica (folio 399, pag 4, líneas 1-4 y folio 402, pg 6, líneas 15.-16).

3. Afirma que (folio 383), *"nos apartamos de la opinión del examinador cuando menciona que las combinaciones reivindicadas no se encuentran sustentadas en la descripción. A este respecto, citamos un aparte del manual andino de patentes, página 33, numeral 3.3 donde se señala que el propósito de la descripción es asegurar que por un lado, la persona con conocimiento medio en el arte pueda poner en práctica la invención, y por otro lado que esta divulgación sea suficiente para conocer el aporte que se está haciendo a la tecnología"*

Se aclara que en la descripción (folio 51, pg 10), se menciona una combinación de telmisartan y amlodipina o nifedipina, no se menciona telmisartan y amlodipina o nifedipina con un tercer compuesto como un diurético (HCTZ o Clortalidona); pero la sola mención no es sustento de las composiciones reclamadas, que contengan los dos o tres principios activos antes mencionados, ya que la única forma de poder evaluar si existen o no ventajas en la combinación de compuestos, es tener datos cuantitativos del efecto de cada compuesto por separado y de la combinación de éstos, bajo las mismas condiciones de ensayo, para evaluar si el resultado de la combinación se debe a:

- sólo la suma esperada de efectos de los dos agentes,
- si incluso se presenta una disminución en la actividad aditiva esperada, o
- si en realidad existe un efecto mayor al aditivo (sinérgico), que sería inesperado, no predecible y que sí tendría nivel inventivo.

Además el supuesto efecto sinérgico ya era conocido en D8 folio 402, pg8, línea 28).

Asimismo el efecto mostrado en la descripción (aporte que se realiza en el estado de la técnica) esta basado en que el telmisartan posee una mejor sensibilidad a la insulina en comparación con respecto a otros inhibidores de AT₁ como por ejemplo (losartan e ibersatan, Ver folios 59, pg 18, folios 60 y 61, pgs 19

Se aclara que los ensayos realizados muestran que el telmisartano que es antagonista del receptor de angiotensina II, además interactúa en receptores PPAR gamma, de una manera mas pronunciada que otros bloqueadores del receptor de angiotensina II; pero estos resultados, no son evidencia del efecto técnico de las composiciones reclamadas en la presente solicitud.

Se aclara que por lo tanto, los ensayos realizados en donde se encontró el otro efecto del telmisartano (actúa sobre receptores PPAR gamma), no son evidencia del efecto técnico de las composiciones reclamadas; lo cual tampoco permite concluir lo afirmado en este párrafo.

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.

~~_____~~

Elaborado por: Lyna del Carmen Mordecay Dunoyer
Revisado Por: Gloria Jacqueline Alfonso Roza OK
Aprobado por: José Luis Salazar López.