

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y C
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-077059- -00007-0000

Fecha: 2011-06-07 17:11:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Follos: 19

Re: P1.-ARENA PHARMACEUTICALS, INC.-Solicitud de Patente de
Invencción en Fase Nacional PCT para "COMPOSICIONES QUE
COMPRENDEN UN AGONISTA DE GPR119 Y UN INHIBIDOR DE
DPP-IV". -Clase A61K 31/00. -Expediente número 07-077.059.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 11 de Marzo de 2011.

2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico No. 472 bajo los acápites de reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso, claridad del título y del capítulo reivindicatorio, unidad de invención y novedad, me permito presentar las siguientes modificaciones en la solicitud de patente en cuestión y los siguientes argumentos técnicos, por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. **TÍTULO DE LA SOLICITUD**

El señor Examinador asevera en su Concepto Técnico que el título no corresponde con el objeto de la solicitud porque se refiere a métodos terapéuticos no patentables de acuerdo con el Artículo 20 de la Decisión 486 de 2000, razón por la cual sugiere replantear el título de acuerdo con las reivindicaciones patentables.

Atendiendo a lo anterior, el solicitante ha decidido reemplazar el título actualmente presentado:

"Terapia combinatoria para el tratamiento de la diabetes y de condiciones relacionadas con la misma o para el tratamiento de condiciones mejoradas aumentando un nivel de GLP-1 en sangre",

Por el nuevo título:

"COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN UN AGONISTA DE GPR119 Y UN INHIBIDOR DE DPP-IV"

El cual presenta pleno sustento en, por ejemplo, el resumen de la invención y en la reivindicación 1 actualmente presentada, y permite superar completamente las objeciones realizadas por el señor Examinador a éste respecto.

4. **REIVINDICACIONES RELATIVAS A UN USO O A UN SEGUNDO USO**

Así mismo, el señor Examinador afirma en su Concepto Técnico que las reivindicaciones 40 a 44 no son patentables debido a que se refieren a un uso, lo cual no es patentable de acuerdo con el artículo 21 de la Decisión 486 de 2000.

En respuesta a lo anterior me permito señalar que el solicitante ha decidido eliminar las reivindicaciones 40 a 44 actualmente presentadas, con lo cual se supera completamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

5. **CLARIDAD DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO**

De otro lado, el señor Examinador ha objetado la claridad del capítulo reivindicatorio aduciendo lo siguiente:

- ***"La reivindicación 72 corresponde al mismo método de la reivindicación 71, por lo cual se sugiere establecer la correspondiente dependencia"***

Frente a éste particular atentamente me permito aclarar que la reivindicación 72 (nueva reivindicación 67) no corresponde al mismo método revelado en la reivindicación 71 (nueva reivindicación 66), toda vez que dicha nueva reivindicación 66 está dirigida a proteger un método para preparar una composición farmacéutica que comprende un agonista de GPR119 que ejerce el efecto de un secretagogo de GLP-1 y que incluye el paso de identificar un secretagogo de GLP-1 adecuado mediante un ensayo con una célula enteroendocrina.

Por su parte, la nueva reivindicación 67 se encuentra dirigida a proteger un método para preparar una composición farmacéutica que comprende un agonista de GPR119 que ejerce el efecto de un secretagogo de GLP-1 y que incluye el paso de identificar un secretagogo de GLP-1 adecuado mediante un ensayo de GLP-1 en sangre.

En consecuencia, me permito manifestar ante ese Despacho que las reivindicaciones previamente analizadas no son equivalentes y tampoco pueden volverse dependientes una de la otra, razón por la cual atentamente solicito al señor Examinador la reconsideración de las objeciones realizadas a éste respecto.

- ***"La reivindicación 74 corresponde al mismo método de la reivindicación 73, por lo cual se sugiere establecer la correspondiente dependencia"***

En respuesta a lo anterior atentamente me permito aclarar que la reivindicación 74 (nueva reivindicación 69) no corresponde al mismo método revelado en la reivindicación 73 (nueva reivindicación 68), toda vez que el literal a) de dicha nueva reivindicación 68 establece que el primer paso del método para preparar una composición farmacéutica que comprende un agonista de GPR119 que ejerce el efecto de un secretagogo de GLP-1 allí revelado es el de poner en contacto a un agonista de GPR119 *in vitro* con una célula enteroendocrina de mamífero, mientras que el literal a) de la nueva reivindicación 69 establece que el primer paso del método para preparar una composición farmacéutica que comprende un agonista de GPR119 que ejerce el efecto de un secretagogo de GLP-1 allí revelado es el de determinar un nivel de GLP-1 en sangre en una muestra biológica obtenida de un mamífero, habiendo administrado a dicho mamífero un agonista de GPR119.

En consecuencia, atentamente solicito al señor Examinador la reconsideración de las objeciones realizadas a éste respecto.

- ***"El término: "en cantidades suficientes para" es impreciso y le resta claridad a las reivindicaciones 22, 23, 32 y 33. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto"***

Frente a éste particular me permito señalar que la expresión "*en cantidades suficientes para*" que aparece en las reivindicaciones 23, 26, 32 y 33 no le resta claridad a la materia técnica allí revelada debido a que la cantidad suficiente para lograr un resultado particular en un sujeto (por ejemplo, disminuir el nivel de glucosa en la sangre ó incrementar el nivel de GLP-1 en la sangre) depende de factores como la edad, el peso, el estado de salud y de otras características que son específicas del sujeto a ser tratado. Adicionalmente considero de gran importancia señalar que la determinación de las cantidades apropiadas de un agente farmacéutico que deben ser administradas a un sujeto en particular, es una de las habilidades propias de la persona medianamente versada en la materia, razón por la cual atentamente me permito manifestar que la frase en cuestión no representa de manera alguna una falta de claridad y/o concisión en el capítulo reivindicatorio de la presente invención.

- ***"Las reivindicaciones 13 - 15 y 80 se refieren a un valor de CI50 (de t min), que es un resultado a alcanzar, no definen la composición porque la invención no queda definida por el resultado a alcanzar, puesto que la reivindicación incluiría no solo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas"***

presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlo por las características esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto"

En respuesta a lo anterior me permito señalar que, en efecto, las reivindicaciones 13 a 15 y 80 (nueva reivindicación 75) mencionan valores límite de IC50 y EC50 para un inhibidor de DPP-IV. Sin embargo, a éste respecto considero de gran importancia aclarar que en el estado de la técnica actual se encuentran plenamente reconocidos los compuestos que actúan como inhibidores de DPP-IV, así como la cantidad de dichos compuestos que, por ejemplo, permiten obtener la inhibición del 50% de la enzima DPP-IV.

Visto lo anterior, me permito manifestar que la persona medianamente versada en la materia se encuentra en plena capacidad de reconocer los compuestos inhibidores de la enzima DPP-IV que pueden hacer parte de las composiciones farmacéuticas reveladas en la presente invención, razón por la cual solicito al señor Examinador la reconsideración de las objeciones realizadas a éste respecto.

- ***"Aunque las reivindicaciones 69 - 85 son reivindicaciones del método de preparación de la composición que comprende un agonista de GPR119, indican características que no están relacionadas con el método de preparación de una composición, restándole claridad. Se sugiere definir estas reivindicaciones solamente con las características esenciales del método de preparación de la composición"***

Frente a éste particular me permito aclarar que los métodos de preparación de composiciones farmacéuticas que son revelados en las reivindicaciones 69 a 85 presentadas originalmente (nuevas reivindicaciones 64 a 80) están descritos únicamente por las características esenciales de tales métodos, toda vez que el desarrollo técnico logrado por el solicitante se basa en la obtención de un método para identificar sistemáticamente secretagogos de GLP-1 a partir de la capacidad de los compuestos bajo ensayo para activar el receptor de GPR119 y por lo tanto estimular la secreción de GLP-1 desde células enteroendocrinas ó incrementar el nivel de GLP-1 en sangre, de manera que posteriormente dichos secretagogos de GLP-1 puedan ser preparados como parte de una composición farmacéutica ó una forma de dosis de dicha composición farmacéutica.

De conformidad con lo anterior considero de gran importancia aclarar que en el arte previo se consideraba que la secreción de GLP-1 y la activación del receptor de GPR119 eran procesos independientes dentro del mecanismo de secreción de la insulina. Sin embargo, el solicitante ha logrado desarrollar un método para optimizar

la secreción de GLP-1 a partir de la capacidad de los compuestos bajo ensayo para activar el receptor de GPR119.

Visto lo anterior, es claro que el método revelado en las nuevas reivindicaciones 13 a 15 y 75 permite que la persona medianamente versada en la materia lleve a cabo un efectivo proceso para producir composiciones farmacéuticas que comprendan secretagogos de GLP-1 efectivos, razón por la cual atentamente solicito al señor Examinador la reconsideración de las objeciones de claridad a éste respecto.

- ***"La reivindicación 59, 61, 62 y 63 no son concisas porque corresponden a la misma composición de la reivindicación 53, 55, 56, 57 y 58, respectivamente, por lo cual se sugiere eliminar las reivindicaciones repetidas"***

En respuesta a lo anterior me permito aclarar que la reivindicación 53 presentada originalmente (nueva reivindicación 48) y sus dependientes (nuevas reivindicaciones 49 a 53) se encuentran dirigidas a proteger composiciones farmacéuticas que comprenden un agonista de GPR119 para su uso en combinación con un inhibidor de DPP-IV, mientras que la reivindicación 59 presentada originalmente (nueva reivindicación 54) y sus dependientes (nuevas reivindicaciones 55 a 58) están dirigidas a proteger composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de DPP-IV para su uso en combinación con un agonista de GPR119.

De lo anterior es claro que dichas nuevas reivindicaciones 54 a 58 no protegen de manera alguna composiciones farmacéuticas iguales a aquellas reveladas en las nuevas reivindicaciones 48 a 53, por lo cual atentamente solicito al señor Examinador la reconsideración de sus objeciones a éste respecto.

Finalmente y con base en lo previamente expuesto me permito señalar que el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión cumple a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000, toda vez que es claro, conciso y encuentra pleno sustento en la descripción.

6. **UNIDAD DE INVENCION**

Por otra parte, de acuerdo con el señor Examinador la solicitud de patente en cuestión está conformada por dos grupos inventivos, el primero de ellos compuesto por las reivindicaciones 1 a 39 y 45 a 65, y el segundo de ellos compuesto por las reivindicaciones 66 a 68.

Frente a éste particular me permito señalar que la materia técnica revelada en las reivindicaciones 1 a 39, 45 a 65 (nuevas reivindicaciones 40 a 60) y 66 a 68 (nuevas reivindicaciones 61 a 63) se caracteriza por presentar un único concepto común inventivo, el cual consiste en la combinación de un agonista de GPR119 y un inhibidor de DPP-IV.

En este sentido me permito aclarar que el hecho de que las nuevas reivindicaciones 61 a 63 se refieran al empaquetamiento dentro de un envase doble de dicha combinación de un agonista de GPR119 y un inhibidor de DPP-IV no implica de manera alguna que tales reivindicaciones no compartan el mismo concepto inventivo con las nuevas reivindicaciones 1 a 60.

Visto lo anterior me permito manifestar que el capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión cumple a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 25 de la Decisión 486 de 2000, y por lo tanto atentamente solicito al señor Examinador la reconsideración de las objeciones realizadas a éste respecto.

7. NOVEDAD DE LA SOLICITUD

Finalmente, el señor Examinador objeta la novedad de la reivindicación 53 y dependientes con base en las enseñanzas del siguiente documento:

(D1) → WO 2004/065380

En este sentido, el señor Examinador argumenta básicamente que todas las características esenciales de la composición revelada en la reivindicación 53 habían sido divulgadas previamente en D1, toda vez que dicha anterioridad enseña composiciones que incluyen un compuesto que actúa como agonista de RUP3 (GPR119) y que se emplean en el tratamiento de desórdenes metabólicos.

Visto lo anterior, atentamente me permito presentar los siguientes argumentos técnicos:

- La reivindicación 53 presentada originalmente (nueva reivindicación 48) está dirigida a proteger una composición farmacéutica que comprende un agonista de GPR119 para su uso en combinación con un inhibidor de DPP-IV para tratar una condición mejorada por el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre en un mamífero, donde dicho inhibidor de DPP-IV no es idéntico a 1-[2-[5-cianopiridin-2-il)amino]etilamino]acetil-2-ciano-(S)-pirrolidina (NVP-DPP728).

- Por su parte, el documento D1 divulga compuestos derivados de arilo y heteroarilo 1,2,3-trisustituídos entre los que se cuentan compuestos agonistas de RUP3 (esto es, GPR119), los cuales actúan como moduladores de desórdenes metabólicos como la diabetes y la obesidad.
- De lo anterior es claro que D1 no enseña de manera alguna una composición farmacéutica que comprenda un inhibidor de GPR119 para ser administrado en combinación con algún compuesto inhibidor de DPP-IV a excepción de 1-[2-[5-cianopiridin-2-il)amino]etilamino]acetil-2-ciano-(S)-pirrolidina.

Con base en lo anterior, me permito manifestar ante ese Despacho que las composiciones farmacéuticas reveladas en la nueva reivindicación 48 de la solicitud de patente en cuestión presentan un inequívoco carácter novedoso frente a las enseñanzas del documento D1, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000.

8. CONCLUSIÓN

De conformidad con los argumentos técnicos expuestos y con las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión, es claro que dicho nuevo capítulo reivindicatorio cumple a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000, toda vez que es claro, conciso y presenta pleno sustento en la descripción de la solicitud.

Así mismo, en el presente memorial se han presentado una serie de argumentos técnicos que demuestran que la materia técnica revelada en la solicitud de patente en cuestión presenta un único concepto común inventivo (y que por lo tanto cumple con el requisito de unidad de invención establecido en el artículo 25 de la Decisión 486 de 2000), así como también demuestran que la nueva reivindicación 48 y dependientes presentan un inequívoco carácter novedoso frente a las enseñanzas del documento D1.

Por lo tanto, resulta completamente claro que se han superado las objeciones presentadas por el señor Examinador en su Concepto Técnico, y por lo tanto, dicha invención es merecedora del privilegio de patente solicitado.

9. Anexo al presente memorial me permito presentar una copia del nuevo capítulo reivindicatorio, el cual está compuesto por 80 reivindicaciones y reemplaza al documento presentado originalmente.



JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

10. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

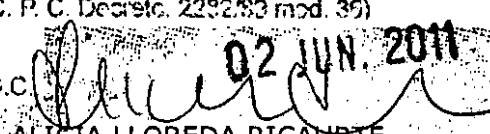
Señor Superintendente,


ALICIA LLORED A RICAURTE

T. P. 53.215

NOTARIA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPÚBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del círculo de Bogotá, da fe de que comparció personalmente: Alicia Lloreda Ricaurte
identificada (o) con: C.C. 39.690.713 y tarjeta
profesional de abogado No. 53215 del Consejo
Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella
(si) mismo en este escrito.
(Art. 24 C. P. C. Decreto. 2252/83 mod. 39)

Bogotá D.C. 02 JUN 2011

ALICIA LLORED A RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



Verdad
Monica
C.C. 1.013.3013
VoBo.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende un agonista de GPR119 y un inhibidor de DPP-IV, donde dicho inhibidor de DPP-IV no
5 es idéntico a 1-[2-[5-cianopiridin-2-il)amino]etilamino]acetil-2-ciano-(S)-pirrolidina (NVP-DPP728).
2. La composición de la reivindicación 1, donde el
10 agonista de GPR119 es un agonista de GPR119 selectivo.
3. La composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde el agonista de GPR119 tiene una selectividad por GPR119 por encima del receptor del
15 factor-1 de liberación de corticotrofin (CRF-1) de al menos 100 veces.
4. La composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el agonista de GPR119 tiene un
20 EC50 de menos de 10 μ M.
5. La composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el agonista de GPR119 tiene un
25 EC50 de menos de 1 μ M.
6. La composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el agonista de GPR119 tiene un EC50 de menos de 100 nM.
- 30 7. La composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde el agonista de GPR119 es una molécula pequeña.
8. La composición de acuerdo a cualquiera de las
35 reivindicaciones 1-7, donde el agonista de GPR119 es oralmente activo.

9. La composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde el agonista de GPR119 es un agonista del GPR119 humano.

5 10. La composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde el inhibidor de DPP-IV tiene una selectividad por el plasma humano DPP-IV por encima de uno o más de PPCE, DPP-II, DPP-8 y DPP-9 de al menos 10 veces.

10

11. La composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde el inhibidor de DPP-IV tiene una selectividad por el plasma humano DPP-IV por encima de uno o más de PPCE, DPP-II, DPP-8 y DPP-9 de al menos 100
15 veces.

15

12. La composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde el inhibidor de DPP-IV tiene una selectividad por el plasma humano DPP-IV por encima de
20 uno o más de PPCE, DPP-II, DPP-8 y DPP-9 de al menos 1000 veces.

20

13. La composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-12, donde el inhibidor de DPP-IV tiene
25 un IC50 de menos de 10 μ M.

25

14. La composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-12, donde el inhibidor de DPP-IV tiene un IC50 de menos de 1 μ M.

30

15. La composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-12, donde el inhibidor de DPP-IV tiene un IC50 de menos de 100 nM.

35 16. La composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-15, donde el inhibidor de DPP-IV es oralmente activo.

17. La composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-16, donde el inhibidor de DPP-IV es un inhibidor del DPP-IV humano.
- 5 18. La composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-17, donde el agonista de GPR119 tiene una selectividad por GPR119, y el inhibidor de DPP-IV es un inhibidor del DPP-IV humano.
- 10 19. La composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-18, donde el inhibidor de DPP-IV es MK-0431: 3(R)-Amino-1-[3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona.
- 15 20. La composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-18, donde el inhibidor de DPP-IV es LAF237: (1-[[3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina.
- 20 21. La composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-18, donde el inhibidor de DPP-IV es BMS-477118: (1S,3S,5S)-2-[2(S)-Amino-2-(3-hidroxiadamantan-1-il)acetil]-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo.
- 25 22. La composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-21, donde la composición es una composición farmacéutica que comprende el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV, junto con al menos un portador farmacéuticamente aceptable.
- 30 23. Una forma de dosificación de una composición de acuerdo a la reivindicación 22, donde el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV están presentes, cada uno, en cantidades suficientes para disminuir un nivel de glucosa en sangre en un sujeto.
- 35

24. La forma de dosificación de una composición de acuerdo a la reivindicación 22, donde la cantidad del agonista de GPR119 solo y la cantidad del inhibidor de DPP-IV solo presentes en forma de dosificación son
5 terapéuticamente inefectivas para disminuir un nivel de glucosa en sangre en el sujeto.

25. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 23-24, donde la cantidad del agonista de
10 GPR119 y la cantidad del inhibidor de DPP-IV actúan sinérgicamente para disminuir dicho nivel de glucosa en sangre en el sujeto.

26. La forma de dosificación de una composición de acuerdo a la reivindicación 22, donde el agonista de
15 GPR119 y el inhibidor de DPP-IV están presentes, cada uno, en cantidades suficientes para aumentar un nivel de GLP-1 en sangre en un sujeto.

20 27. La forma de dosificación de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 23-25, donde la cantidad del agonista de GPR119 solo y la cantidad del inhibidor de DPP-IV solo presentes en forma de dosificación son terapéuticamente inefectivas para aumentar un nivel de GLP-1 en sangre en
25 el sujeto.

28. La forma de dosificación de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 23-27, donde la cantidad del agonista de GPR119 y la cantidad del inhibidor de DPP-IV actúan
30 sinérgicamente para aumentar dicho nivel de GLP-1 en sangre en el sujeto.

29. La forma de dosificación de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 23 a 28, donde la forma de
35 dosificación está presente en una preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial en el sujeto.

30. La forma de dosificación de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 23 a 29, donde el sujeto es un humano.

5 31. Una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-22 o una forma de dosificación de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 24-31, para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

10

32. Una composición de acuerdo a la reivindicación 28, donde el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV están en cantidades suficientes para disminuir un nivel de glucosa en un sujeto.

15

33. Una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 31-32, donde el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV están en cantidades suficientes para aumentar un nivel de GLP-1 en sangre en un sujeto.

20

34. La composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-22 o la forma de dosificación de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 23-30 para su uso en un método de tratamiento o prevención de la

25 diabetes o una condición relacionada con la misma.

35. La composición o forma de dosificación de la reivindicación 34 para su uso en un método de tratamiento o prevención de la diabetes Tipo 2.

30

36. La composición o forma de dosificación de la reivindicación 34 para tratar o prevenir una condición relacionada con la diabetes seleccionada del grupo que consiste de hiperglicemia, tolerancia a la glucosa

35 deteriorada, resistencia a la insulina, insuficiencia de la célula beta pancreática, insuficiencia de la célula enteroendocrina, glucosuria, acidosis metabólica, cataratas, nefropatía diabética, neuropatía diabética,

retinopatía diabética, enfermedad diabética de la arteria coronaria, enfermedad cerebrovascular diabética, enfermedad vascular periférica diabética, síndrome metabólico, hiperlipidemia, aterosclerosis, apoplejía, hipertensión, y obesidad.

37. La composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-22 o la forma de dosificación de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 24-31 para su uso en un método de tratamiento o prevención de una condición mejorada por el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre, donde la condición mejorada por el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre es seleccionada del grupo que consiste de diabetes, una condición relacionada con la diabetes, infarto del miocardio, deterioro del aprendizaje, deterioro de la memoria, y un trastorno neurodegenerativo; o

donde la condición mejorada por el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre es un trastorno neurodegenerativo seleccionado del grupo que consiste de daño al cerebro excitotóxico provocado por ataques epilépticos severos, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad asociada con el prión, apoplejía, enfermedad neuromotora, deterioro de la memoria o el aprendizaje, daño cerebral traumático, daño de la médula espinal, y neuropatía periférica.

38. La composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-22 o la forma de dosificación de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 23-30 para su uso en un método para aumentar un nivel de GLP-1 en sangre.

39. La composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 32 a 38, donde el sujeto es un humano.

40. Un método para preparar una composición farmacéutica, dicho método comprendiendo mezclar la composición de

acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-22, junto con al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

41. Un método para preparar una forma de dosificación de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 23-30, dicho método comprendiendo:

(a) mezclar un agonista de GPR119 con un portador farmacéuticamente aceptable para preparar una forma de dosificación de dicho agonista de GPR119;

(b) mezclar un inhibidor de DPP-IV con un portador farmacéuticamente aceptable para preparar una forma de dosificación de dicho inhibidor de DPP-IV; y

(c) proporcionar dichas formas de dosificación como una preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial.

42. Un método de acuerdo a la reivindicación 41, donde dicha preparación combinada está en forma de envase doble.

43. Un método de acuerdo a la reivindicación 41 o la reivindicación 42, donde dicho portador farmacéuticamente aceptable es diferente en el paso (a) y el paso (b).

44. Un método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 41-43, donde la cantidad de agonista de GPR119 en solitario y la cantidad de inhibidor de DPP-IV en solitario son terapéuticamente inefectivas a la hora de aumentar un nivel de GLP-1 en sangre en el sujeto.

45. Un método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 41 a 44, donde el inhibidor de DPP-IV es MK-0431: 3(R)-Amino-1-[3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona.

46. Un método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 41 a 44, donde el inhibidor de DPP-IV es
5 LAF237: (1-[[3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina.

47. Un método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 41 a 44, donde el inhibidor de DPP-IV es
10 BMS-477118: (1S,3S,5S)-2-[2(S)-Amino-2-(3-hidroxiadamantan-1-il)acetil]-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo.

48. Una composición farmacéutica que comprende un agonista
15 de GPR119 para su uso en combinación con un inhibidor de DPP-IV para tratar una condición mejorada por el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre en un mamífero, donde dicho inhibidor de DPP-IV no es idéntico a 1-[2-[5-cianopiridin-2-il)amino]etilamino]acetil-2-ciano-(S)-pirrolidina (NVP-
20 DPP728).

49. Una composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 48, donde la cantidad de agonista de GPR119 en solitario es terapéuticamente inefectiva para tratar
25 una condición mejorada por el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre en un mamífero.

50. Una composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 48-49, donde la condición mejorada
30 por el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre es seleccionada del grupo que consiste de diabetes, una condición relacionada con la diabetes, infarto del miocardio, deterioro del aprendizaje, deterioro de la memoria, y un trastorno neurodegenerativo; o
35 donde la condición mejorada por el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre es un trastorno neurodegenerativo seleccionado del grupo que consiste de daño al cerebro excitotóxico provocado por ataques epilépticos severos,

enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad asociada con el prión, apoplejía, enfermedad neuromotora, deterioro de la memoria o el aprendizaje, daño cerebral traumático, daño
5 de la médula espinal, y neuropatía periférica.

51. Una composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 48-50, donde dicha condición es la diabetes.

10

52. Una composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 48-51, donde dicha condición es la diabetes Tipo 2.

15 53. Una composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 48-52, donde el inhibidor de DPP-IV es

MK-0431: 3(R)-Amino-1-[3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona;

20

LAF237: (1-[[3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina; u

BMS-477118: (1S,3S,5S)-2-[2(S)-Amino-2-(3-hidroxiadamantan-1-il)acetil]-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo.

25

54. Una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de DPP-IV para su uso en combinación con un agonista de GPR119 para tratar una condición mejorada por el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre en un mamífero, donde dicho inhibidor de DPP-IV no es idéntico a 1-[2-[5-cianopiridin-2-il)amino]etilamino]acetil-2-ciano-(S)-pirrolidina (NVP-DPP728).

30

35 55. Una composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 54, donde la cantidad de DPP-IV en solitario es terapéuticamente inefectiva para tratar una condición mejorada por el aumento de un nivel de GLP-1 en

sangre en un mamífero.

56. Una composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 54-55, donde la condición mejorada por el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre es seleccionada del grupo que consiste de diabetes, una condición relacionada con la diabetes, infarto del miocardio, deterioro del aprendizaje, deterioro de la memoria, y un trastorno neurodegenerativo; o donde la condición mejorada por el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre es un trastorno neurodegenerativo seleccionado del grupo que consiste de daño al cerebro excitotóxico provocado por ataques epilépticos severos, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad asociada con el prión, apoplejía, enfermedad neuromotora, deterioro de la memoria o el aprendizaje, daño cerebral traumático, daño de la médula espinal, y neuropatía periférica.

57. Una composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 54-56, donde dicha condición es la diabetes.

58. Una composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 54-57, donde dicha condición es la diabetes Tipo 2.

59. Una composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 48-58, donde el inhibidor de DPP-IV es

MK-0431: 3(R)-Amino-1-[3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona;

LAF237: (1-[[3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina;u

BMS-477118: (1S,3S,5S)-2-[2(S)-Amino-2-(3-hidroxiadamantan-1-il)acetil]-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo.

60. Una forma de dosificación de una composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 48-59.

61. Un envase doble que comprende un agonista de GPR119 y un inhibidor de DPP-IV como una preparación combinada para tratar o prevenir la diabetes o una condición relacionada con la misma.

62. Un envase doble de acuerdo a la reivindicación 61 donde dicho agonista de GPR119 y dicho inhibidor de DPP-IV se mezclan con diferentes portadores farmacéuticamente aceptables.

63. Un envase doble de acuerdo a la reivindicación 62, donde dichos portadores farmacéuticamente aceptables son adecuados para su administración por diferentes vías.

20

64. Un método para preparar una composición que comprende un agonista de GPR119 que ejerce el efecto de un secretagogo de GLP-1 útil para el tratamiento o la prevención de una condición mejorada por el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre, dicho método comprendiendo:

(a) poner en contacto a un agonista de GPR119 *in vitro* con una célula enteroendocrina de mamífero;

y

(b) determinar si el agonista de GPR119 estimula la secreción de GLP-1 de la célula enteroendocrina de mamífero, donde la capacidad del agonista de GPR119 para estimular la secreción de GLP-1 de la célula enteroendocrina de mamífero es indicativa de la naturaleza secretagoga de GLP-1 del agonista útil para el tratamiento o la prevención de una condición mejorada por el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre; y

(c) preparar una composición que comprende dicho agonista de GPR119 que ejerce el efecto de un secretagogo

de GLP-1 útil para el tratamiento o la prevención de una condición mejorada por el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre.

5 65. Un método para preparar una composición que comprende un agonista de GPR119 que ejerce el efecto de un secretagogo de GLP-1 útil para el tratamiento o la prevención de una condición mejorada por el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre, dicho método comprendiendo:

10 (a) determinar un nivel de GLP-1 en sangre en una muestra biológica obtenida de un mamífero, habiendo administrado a dicho mamífero un agonista de GPR119; donde la capacidad del agonista de GPR119 para aumentar un nivel de GLP-1 en sangre en el mamífero es indicativa de
15 la naturaleza secretagoga de GLP-1 del agonista útil para el tratamiento o la prevención de una condición mejorada por el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre; y

(b) preparar una composición que comprende dicho agonista de GPR119 que ejerce el efecto de un secretagogo
20 de GLP-1 útil para el tratamiento o la prevención de una condición mejorada por el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre.

66. Un método para preparar una composición farmacéutica
25 que comprende un agonista de GPR119 que ejerce el efecto de un secretagogo de GLP-1; habiendo puesto en contacto a dicho agonista de GPR119 *in vitro* con una célula enteroendocrina de mamífero y habiéndose determinado que dicho agonista de GPR119 estimula la secreción de GLP-1 de
30 la célula enteroendocrina de mamífero, donde la capacidad del agonista de GPR119 para estimular la secreción de GLP-1 de la célula enteroendocrina de mamífero es indicativa de la naturaleza secretagoga de GLP-1 del agonista útil para el tratamiento o la prevención de una condición
35 mejorada por el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre; dicho método comprendiendo mezclar el agonista de GPR119 con un portador farmacéuticamente aceptable.

67. Un método para preparar una composición farmacéutica que comprende un agonista de GPR119 que ejerce el efecto
5 de un secretagogo de GLP-1 útil para el tratamiento o la prevención de una condición mejorada por el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre; habiendo administrado dicho agonista de GPR119 a un mamífero y habiéndose determinado que dicho agonista de GPR119 aumenta un nivel de GLP-1 en
10 sangre en el mamífero, donde la capacidad del agonista de GPR119 para aumentar un nivel de GLP-1 en sangre es indicativa de la naturaleza secretagoga de GLP-1 del agonista útil para el tratamiento o la prevención de una condición mejorada por el aumento de un nivel de GLP-1 en
15 sangre; dicho método comprendiendo mezclar el agonista de GPR119 con un portador farmacéuticamente aceptable.

68. Un método para preparar una forma de dosificación de una composición farmacéutica que comprende un agonista de
20 GPR119 que ejerce el efecto de un secretagogo de GLP-1 útil para el tratamiento o la prevención de una condición mejorada por el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre, dicho método comprendiendo:

(a) poner en contacto a un agonista de GPR119 *in vitro*
25 con una célula enteroendocrina de mamífero;

y

(b) determinar si el agonista de GPR119 estimula la secreción de GLP-1 de la célula enteroendocrina de mamífero, donde la capacidad del agonista de GPR119 para
30 estimular la secreción de GLP-1 de la célula enteroendocrina de mamífero es indicativa de la naturaleza secretagoga de GLP-1 del agonista útil para el tratamiento o la prevención de una condición mejorada por el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre; y

35 (c) preparar una forma de dosificación de una composición farmacéutica que comprende dicho agonista de GPR119 que ejerce el efecto de un secretagogo de GLP-1 útil para el tratamiento o la prevención de una condición

mejorada por el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre y un portador farmacéuticamente aceptable.

69. Un método para preparar una forma de dosificación de una composición farmacéutica que comprende un agonista de GPR119 que ejerce el efecto de un secretagogo de GLP-1 útil para el tratamiento o la prevención de una condición mejorada por el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre, dicho método comprendiendo:

10 a) determinar un nivel de GLP-1 en sangre en una muestra biológica obtenida de un mamífero, habiendo administrado a dicho mamífero un agonista de GPR119; donde la capacidad del agonista de GPR119 para aumentar un nivel de GLP-1 en sangre en el mamífero es indicativa de la naturaleza secretagoga de GLP-1 del agonista útil para el tratamiento o la prevención de una condición mejorada por el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre; y

15 b) preparar una forma de dosificación de una composición farmacéutica que comprende dicho agonista de GPR119 que ejerce el efecto de un secretagogo de GLP-1 útil para el tratamiento o la prevención de una condición mejorada por el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre y un portador farmacéuticamente aceptable.

25 70. Un método de acuerdo a la reivindicación 64, donde el paso (c) comprende además mezclar el agonista de GPR119 con un portador farmacéuticamente aceptable.

71. Un método de acuerdo a la reivindicación 65, donde el paso (b) comprende además mezclar el agonista de GPR119 con un portador farmacéuticamente aceptable.

72. Un método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 64-69, donde el agonista de GPR119 es un agonista del GPR119 humano.

73. Un método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 64-69 y 72, donde el agonista de GPR119 es oralmente activo.

5 74. Un método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 64-69, 72 y 73, donde el agonista de GPR119 es un agonista de GPR119 selectivo.

10 75. Un método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 64-69, 72, 73 y 74, donde el agonista de GPR119 tiene un EC50 de menos de 10 μ M.

76. Un método de acuerdo a la reivindicación 65, 67 ó 69, donde dicho mamífero es un mamífero no humano.

15

77. El método de acuerdo a la reivindicación 76, donde dicho mamífero es seleccionado del grupo que consiste de un ratón, una rata, un perro y un primate no humano.

20 78. Un método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 64, 66 ó 68, donde dicha célula enteroendocrina es una célula de una línea celular GLUTag-FRO.

25 79. Un método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 64-67, donde la composición o la composición farmacéutica está en una forma de dosificación.

30 80. Un método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 68, 69 ó 79, donde dicha forma de dosificación es para su uso en combinación con un inhibidor de DPP-IV.

35