

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

ABOGADOS

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

431
397

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



Nº. 07-077059- -00004-0000

Fecha: 2009-04-29 15:06:18 Dep: 2020 NUECREACION
Lib: 11 PATENTE/II Lib: 379 FASE NACIONAL II
Art: 329 C/O INFORMACION Folios: 22

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: **P1.-ARENA PHARMACEUTICALS, INC. - Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "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".-Clase A61K 31/00.-Expediente número 07-077.059.-**

1. Me refiero a mi memorial de 11 de Marzo de 2009.
2. Debidamente autorizado por mi representado, me permito manifestar a ese Despacho que es deseo del solicitante presentar en forma voluntaria un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de 102 reivindicaciones. Este capítulo tiene como base el capítulo reivindicatorio originalmente presentado y el sustento para el mismo se encuentra como se describe a continuación:

Nueva Reivindicación	Sustento (página)
Nueva Reivindicación 1	10 -11
Nueva Reivindicación 2	11
Nueva Reivindicación 3	11
Nueva Reivindicación 4	12
Nueva Reivindicación 5	13
Nueva Reivindicación 6	13

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

Nueva Reivindicación 9	14 - 15
Nueva Reivindicación 10	14 - 16
Nueva Reivindicación 11	16
Nueva Reivindicación 12	16
Nueva Reivindicación 13	6, 10 - 11
Nueva Reivindicación 14	6, 10 - 11
Nueva Reivindicación 15	6, 10 - 11, 32
Nueva Reivindicación 16	10 - 11, 13 - 14
Nueva Reivindicación 17	6, 10 - 11, 112
Nueva Reivindicación 18	6, 10 - 11, 112
Nueva Reivindicación 19	6, 10 - 11, 112
Nueva Reivindicación 20	6, 10 - 11
Nueva Reivindicación 21	10 - 11
Nueva Reivindicación 22	10 - 11
Nueva Reivindicación 23	10 - 11
Nueva Reivindicación 24	11
Nueva Reivindicación 25	10 - 12
Nueva Reivindicación 26	10 - 11, 13
Nueva Reivindicación 27	10 - 11, 13
Nueva Reivindicación 28	10 - 11, 13
Nueva Reivindicación 29	10 - 12
Nueva Reivindicación 30	10 - 11, 13 - 14
Nueva Reivindicación 31	10 - 11, 112
Nueva Reivindicación 32	10 - 11, 112
Nueva Reivindicación 33	14 - 15
Nueva Reivindicación 34	14 - 15
Nueva Reivindicación 35	14 - 15
Nueva Reivindicación 36	14 - 16
Nueva Reivindicación 37	13 - 15
Nueva Reivindicación 38	13 - 15
Nueva Reivindicación 39	13 - 15
Nueva Reivindicación 40	12 - 15
Nueva Reivindicación 41	10 - 11, 13 - 15
Nueva Reivindicación 42	10 - 11, 112
Nueva Reivindicación 43	10 - 11, 112

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 8069700 Fax 6069701

432
378

Nueva Reivindicación 46	112
Nueva Reivindicación 47	112, 116
Nueva Reivindicación 48	112, 116
Nueva Reivindicación 49	112, 116
Nueva Reivindicación 50	13 - 15
Nueva Reivindicación 51	112
Nueva Reivindicación 52	112
Nueva Reivindicación 53	119
Nueva Reivindicación 54	119
Nueva Reivindicación 55	119
Nueva Reivindicación 56	119
Nueva Reivindicación 57	119
Nueva Reivindicación 58	119
Nueva Reivindicación 59	31, 116
Nueva Reivindicación 60	119
Nueva Reivindicación 61	119
Nueva Reivindicación 62	112, 119
Nueva Reivindicación 63	112, 119
Nueva Reivindicación 64	112, 119
Nueva Reivindicación 65	32, 119
Nueva Reivindicación 66	120
Nueva Reivindicación 67	115
Nueva Reivindicación 68	115
Nueva Reivindicación 69	115
Nueva Reivindicación 70	122
Nueva Reivindicación 71	9, 134
Nueva Reivindicación 72	6, 8, 135 - 136
Nueva Reivindicación 73	134 - 135
Nueva Reivindicación 74	18, 135, 136
Nueva Reivindicación 75	7 - 10
Nueva Reivindicación 76	134 - 142
Nueva Reivindicación 77	18, 135 - 143
Nueva Reivindicación 78	131
Nueva Reivindicación 79	7 - 10
Nueva Reivindicación 80	8, 9, 116

JOSE LLOREDÁ CAMACHO & CO.

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

Nueva Reivindicación 83	8, 20, 131, 145
Nueva Reivindicación 84	6, 8, 20, 131, 145
Nueva Reivindicación 85	6 - 8, 20, 131, 145
Nueva Reivindicación 86	6
Nueva Reivindicación 87	6, 7
Nueva Reivindicación 88	8
Nueva Reivindicación 89	6, 8, 135 - 136
Nueva Reivindicación 90	7
Nueva Reivindicación 91	6 - 7, 135 - 136
Nueva Reivindicación 92	7
Nueva Reivindicación 93	6 - 7, 135 - 136
Nueva Reivindicación 94	6 - 7, 135 - 136
Nueva Reivindicación 95	6, 8, 20, 131, 145
Nueva Reivindicación 96	6, 7
Nueva Reivindicación 97	6, 8, 20, 131, 145
Nueva Reivindicación 98	7 - 10
Nueva Reivindicación 99	7
Nueva Reivindicación 100	6 - 10, 135 - 136
Nueva Reivindicación 101	7 - 10, 122
Nueva Reivindicación 102	7 - 10, 122

En relación con la anterior modificación, atentamente me permito manifestar a ese Despacho que la misma **no amplía** de ninguna manera el alcance de la presente invención y que el nuevo capítulo modificado es el que debe ser tenido en cuenta en el trámite de Fase Nacional.

3. Anexo me permito presentar:

(a) Formulario único de modificaciones y correcciones;

(b) Recibo No. 09-25,812, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de la tasa de modificación;

(c) Copia de las páginas **161** a **177** que corresponden al nuevo capítulo

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

43/3

399

4. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,

Alicia Lloreda Ricaurte
ALICIA LLOREDA 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, de fe de que compareció personalmente Alicia Lloreda Ricaurte identificada (o) con 39696713 y tarjeta profesional de abogado No. 87215 del Consejo Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella (o) mismo en este escrito.

(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2762/89 mod. 36)

Bogotá D.C.

23 ABR 2009

Alicia Lloreda Ricaurte
ALICIA LLOREDA RICAURTE
FIRMA DE LA (EL) COMITENTE

C.C. No. 30.690.712 de Usaquén



FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES.
2000-10

①

SOLICITUD DE:

☐

Corrección de Error Material.

☒

Modificación a una Solicitud.

②

SOLICITANTE

Nombre: ARENA PHARMACEUTICALS, INC., sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América.

Dirección: 8188 Nancy Ridge Drive San Diego, California 92121, Estados Unidos de América.

Teléfono: 3 264270 Fax: 6 069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

Domicilio: San Diego, Estado de California, Estados Unidos de América.

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número _____

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: ALICIA LLÓREDA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 5º Piso

Teléfono: 3 264270 Fax: 6 069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 39.690.713 TP 53.215

④

Número de expediente:

07-077.059

⑤

Descripción de la corrección o modificación solicitada
solicitud de patente de invención arriba referida.

Nuevo capítulo Reivindicatorio en la

⑥

Comprobante de pago No. 09-25,812

Fecha Abril 1 de 2009

⑦

Anexos:

☒

Comprobante de pago de la tasa.

☐

Poderes, si fuere el caso.

435 y01

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 309170059-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-077059-00004-0000

Fecha: 2009-04-29 16:58:18 Dep. 2020 NOCREACIÓN
 No. 11 PATENTILLAS Eje 379 PASSENERACIONALI
 Ad 329 C10INFORMATION Folios 22

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 29,817
 PLURA : ASR/L 1 de 2009

===== CONCEPTOS =====

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	C.C. PAGO	FECHA PAGO	Gr. PAGO
CLOROSA Y CIA S. A	CONSIGNACIÓN	BANCO DE BOGOTÁ	080754227	79464906	01/05/2009	36,635,000.00

===== CONCEPTO =====

CONCEPTO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICAR	12 MARCAS Y DENOMINACIONES	111,000.00
	TOTAL :	111,000.00

SE PAGA AL PAGO

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

476 402

REIVINDICACIONES DE REEMPLAZO

1. Un método *ex vivo* de identificación de secretagogos de GLP-1 que comprende:

(a) contactar un compuesto de prueba con una célula hospedera o una membrana de una célula hospedera que expresa un receptor acoplado a la proteína G (GPCR), donde dicho GPCR comprende una secuencia de amino ácidos seleccionada del grupo que consiste de:

- (i) amino ácidos 1-335 de SEQ ID No:2;
- (ii) amino ácidos 2-335 de SEQ ID No:2;
- (iii) la secuencia de amino ácidos de un GPCR codificada por un polinucleótido que comprende una secuencia de nucleótidos, dicha secuencia de nucleótidos hibridando bajo condiciones rigurosas al complemento de SEQ ID No:1; y
- (iv) un fragmento biológicamente activo de cualquiera de (i) a (iii);

(b) determinar la capacidad del compuesto de prueba para estimular la funcionalidad del receptor; donde la capacidad del compuesto de prueba para estimular la funcionalidad del receptor es indicativa de que el compuesto de prueba es un secretagogo de GLP-1;

(c) contactar un compuesto el cual estimula la funcionalidad del receptor en el paso (b) *in vitro* con una célula enteroendocrina de mamífero; y

(d) determinar si el compuesto estimula la secreción de GLP-1 a partir de la célula enteroendocrina de mamífero;

donde la capacidad del compuesto de prueba para estimular la secreción de GLP-1 a partir de la célula enteroendocrina de mamífero es además indicativa de que el compuesto de prueba es un secretagogo de GLP-1.

2. Un método *ex vivo* de identificación de secretagogos de GLP-1 que comprende:

(a) contactar un compuesto de prueba con una célula hospedera o una membrana de una célula hospedera que expresa un GPCR, donde dicho GPCR comprende una secuencia de amino ácidos seleccionada del grupo que consiste de:

- (i) amino ácidos 1-335 de SEQ ID No:2;
- (ii) amino ácidos 2-335 de SEQ ID No:2;

437
403

(iii) la secuencia de amino ácidos de un GPCR codificada por un polinucleótido que comprende una secuencia de nucleótidos, dicha secuencia de nucleótidos hibridando bajo condiciones rigurosas al complemento de SEQ ID No:1; y

(iv) un fragmento biológicamente activo de cualquiera de (i) a (iii);

(b) determinar la capacidad del compuesto de prueba para estimular la funcionalidad del receptor; donde la capacidad del compuesto de prueba para estimular la funcionalidad del receptor es indicativa de que el compuesto de prueba es un secretagogo de GLP-1; y

(c) determinar el nivel de GLP-1 en sangre en una muestra biológica obtenida de un mamífero, dicho mamífero habiendo sido administrado con el compuesto el cual estimula la funcionalidad del receptor en el paso (b);

donde la capacidad del compuesto de prueba de aumentar un nivel de GLP-1 en sangre en el mamífero es además indicativa de que el compuesto de prueba es un secretagogo de GLP-1.

3. Un método de acuerdo a la reivindicación 2 donde el mamífero es un mamífero no humano.

4. Un método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 donde la célula hospedera comprende un vector de expresión, dicho vector de expresión comprendiendo un polinucleótido que codifica el GPCR.

5. Un método de acuerdo a la reivindicación 1 o la reivindicación 2 donde dicha determinación es a través de la medición del nivel de un segundo mensajero seleccionado a partir del grupo que consiste de AMP cíclico (cAMP), GMP cíclico (cGMP), inositol 1,4,5-trifosfato (IP3), diacilglicerol (DAG), actividad quinasa MAP (MAPK), actividad quinasa quinasa 1 MAPK/ERK (MEKK1), y Ca^{2+} .

6. Un método de acuerdo a la reivindicación 5 donde un nivel de cAMP es aumentado.

7. Un método de acuerdo a la reivindicación 1 o la reivindicación 2 donde dicha determinación es a través del uso de un ensayo de Melanóforo, a través del uso de un ensayo

438
404

reportero, o a través de la medición del enlace GTP γ S a la membrana que comprende dicho GPCR.

8. Un método de acuerdo a la reivindicación 1 o la reivindicación 2 donde el GPCR es recombinante.

9. Un método *ex vivo* para identificar secretagogos de GLP-1 que comprende:

(a) contactar un GPCR con un ligando conocido opcionalmente marcado para el receptor en presencia o ausencia de un compuesto de prueba, donde dicho GPCR comprende una secuencia de amino ácidos seleccionada a partir del grupo que consiste de:

- (i) amino ácidos 1-335 de SEQ ID No:2;
- (ii) amino ácidos 2-335 de SEQ ID No:2;
- (iii) la secuencia de amino ácidos de un GPCR codificada por un polinucleótido que comprende una secuencia de nucleótidos, dicha secuencia de nucleótidos hibridando bajo condiciones rigurosas al complemento de SEQ ID No:1; y
- (iv) un fragmento biológicamente activo de cualquiera de (i) a (iii);

(b) detectar el complejo entre el receptor y el ligando conocido;

(c) determinar si menos de dicho complejo se forma en presencia del compuesto de prueba que en ausencia del compuesto de prueba; donde dicha determinación es indicativa de que el compuesto de prueba es un secretagogo de GLP-1

(d) contactar un compuesto en presencia del cual menos de dicho complejo se forma en el paso (c) *in vitro* con una célula enteroendocrina de mamífero; y

(e) determinar si el compuesto estimula la secreción de GLP-1 a partir de la célula enteroendocrina de mamífero;

donde la capacidad del compuesto de prueba para estimular la secreción de GLP-1 a partir de la célula enteroendocrina de mamífero es además indicativa de que el compuesto de prueba es un secretagogo de GLP-1.

10. Un método *ex vivo* para identificar secretagogos de GLP-1 que comprende

(a) contactar un GPCR con un ligando conocido opcionalmente marcado para el receptor

439,405

en presencia o ausencia de un compuesto de prueba, donde dicho GPCR comprende una secuencia de amino ácidos seleccionada del grupo que consiste de:

- (i) amino ácidos 1-335 de SEQ ID No: 2;
- (ii) amino ácidos 2-335 de SEQ ID No:2;
- (iii) la secuencia de amino ácidos de un GPCR codificada por un polinucleótido que comprende una secuencia de nucleótidos, dicha secuencia de nucleótidos hibridando bajo condiciones rigurosas al complemento de SEQ ID No:1; y
- (iv) un fragmento biológicamente activo de cualquiera de (i) a (iii);

(b) detectar el complejo entre el receptor y el ligando conocido;

(c) determinar si menos de dicho complejo se forma en presencia del compuesto de prueba que en ausencia del compuesto de prueba, donde dicha determinación es indicativa de que el compuesto de prueba es un secretagogo de GLP-1; y

(d) determinar el nivel de GLP-1 en sangre en una muestra biológica obtenida a partir de un mamífero, dicho mamífero habiendo sido administrado con un compuesto en presencia del cual menos de dicho complejo se forma en el paso (c),

donde la capacidad del compuesto de prueba de aumentar un nivel de GLP-1 en sangre en el mamífero es además indicativa de que el compuesto de prueba es un secretagogo de GLP-1.

11. Un método de acuerdo a la reivindicación 10 donde dicho mamífero es un mamífero no humano.

12. Un método de acuerdo a la reivindicación 9 o la reivindicación 10 donde el GPCR es recombinante.

13. Un método de identificación de secretagogos de GLP-1 que comprende:

(a) contactar 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 a partir de la célula enteroendocrina de mamífero,

donde la capacidad del agonista de GPR119 para estimular la secreción de GLP-1 a partir

496
406

de la célula enteroendocrina de mamífero es indicativa de que el agonista es un secretagogo de GLP-1.

14. Un método de identificación de secretagogos de GLP-1 que comprende

(a) determinar un nivel de GLP-1 en sangre en una muestra biológica obtenida a partir de un mamífero, dicho mamífero habiendo sido administrado con 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 que el agonista es un secretagogo de GLP-1.

15. Un método de acuerdo a la reivindicación 13 o la reivindicación 14 donde el agonista de GPR119 es un agonista de GPR119 humano.

16. Un método de acuerdo a la reivindicación 13 o la reivindicación 14 donde el agonista de GPR119 es una molécula pequeña.

17. Un método de acuerdo a la reivindicación 13 o la reivindicación 14 donde el agonista de GPR119 es oralmente activo.

18. Un método de acuerdo a la reivindicación 13 o la reivindicación 14 donde el agonista de GPR119 es un agonista de GPR119 selectivo.

19. Un método de acuerdo a la reivindicación 13 o la reivindicación 14 donde el agonista de GPR119 tiene un EC50 de menos de 10 μ M.

20. Un método de acuerdo a la reivindicación 14 donde dicho mamífero es un mamífero no humano.

21. Uso de un GPCR para identificar secretagogos de GLP-1 en un método *ex vivo* que comprende los pasos de:

44/407

(a) contactar un compuesto de prueba con una célula hospedera o una membrana de una célula hospedera que expresa dicho GPCR, donde dicho GPCR comprende una secuencia de amino ácidos seleccionada del grupo que consiste de:

- (i) amino ácidos 1-335 de SEQ ID No:2;
- (ii) amino ácidos 2-335 de SEQ ID No:2;
- (iii) la secuencia de amino ácidos de un GPCR codificada por un polinucleótido que comprende una secuencia de nucleótidos, dicha secuencia de nucleótidos hibridando bajo condiciones rigurosas al complemento de SEQ ID No:1; y
- (iv) un fragmento biológicamente activo de cualquiera de (i) a (iii);

(b) determinar la capacidad del compuesto de prueba para estimular la funcionalidad del receptor,

donde la capacidad del compuesto de prueba para estimular la funcionalidad del receptor es indicativa de que el compuesto de prueba es un secretagogo de GLP-1.

22. Uso de acuerdo a la reivindicación 21 donde el método además comprende los pasos de:

(c) contactar un compuesto el cual estimula la funcionalidad del receptor en el paso (b) *in vitro* con una célula enteroendocrina de mamífero; y

(d) *determinar si el compuesto estimula la secreción de GLP-1 a partir de la célula enteroendocrina de mamífero,*

donde la capacidad del compuesto de prueba para estimular la secreción de GLP-1 a partir de la célula enteroendocrina de mamífero es además indicativa de que el compuesto de prueba es un secretagogo de GLP-1.

23. Uso de acuerdo a la reivindicación 21 donde dicho método además comprende el paso de:

(c) determinar el nivel de GLP-1 en sangre en una muestra biológica obtenida a partir de un mamífero, dicho mamífero habiendo sido administrado con un compuesto el cual estimula la funcionalidad del receptor en el paso (b),

donde la capacidad del compuesto de prueba para aumentar un nivel de GLP-1 en sangre en el mamífero es además indicativa de que el compuesto de prueba es un secretagogo de GLP-1.

442
408

24. Uso de acuerdo a la reivindicación 23 donde dicho mamífero es un mamífero no humano.
25. Uso de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 21 a 23 donde la célula hospedera *comprende un vector de expresión*, dicho vector de expresión comprendiendo un polinucleótido que codifica el GPCR.
26. *Uso de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 21 a 23 donde dicha determinación es a través de la medición del nivel de un segundo mensajero seleccionado a partir del grupo que consiste de cAMP, cGMP, IP3, DAG, actividad MAPK, actividad MEKK1, y Ca^{2+} .*
27. Uso de acuerdo a la reivindicación 26 donde un nivel de cAMP es aumentado.
28. Uso de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 21 a 23 donde dicha determinación es a través del uso de un ensayo de Melanóforo, a través del uso de un ensayo reportero, o a través de la medición del enlace $GTP\gamma S$ a la membrana que comprende dicho GPCR.
29. *Uso de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 21 a 23 donde el GPCR es recombinante.*
30. *Uso de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 21 a 23 donde los compuestos de pruebas son moléculas pequeñas.*
31. *Uso de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 21 a 23 donde el compuesto el cual estimula la funcionalidad del receptor en el paso (b) es un agonista de GPR119 del GPR119 humano.*
32. *Uso de acuerdo a la reivindicación 31 donde el agonista de GPR119 tiene un EC50 de menos de 10 μM .*
33. *Uso de un GPCR para identificar secretagogos de GLP-1 en un método ex vivo que comprende:*

A43
409

(a) contactar dicho GPCR con un ligando conocido opcionalmente marcado para el receptor en presencia o ausencia de un compuesto de prueba, donde dicho GPCR comprende una secuencia de amino ácidos seleccionada a partir del grupo que consiste de:

- (i) amino ácidos 1-335 de SEQ ID No: 2;
- (ii) amino ácidos 2-335 de SEQ ID No:2;
- (iii) la secuencia de amino ácidos de un GPCR codificada por un polinucleótido que comprende una secuencia de nucleótidos, dicha secuencia de nucleótidos hibridando bajo condiciones rigurosas al complemento de SEQ ID No:1; y
- (iv) un fragmento biológicamente activo de cualquiera de (i) a (iii);

(b) detectar el complejo entre el receptor y el ligando conocido; y

(c) determinar si menos de dicho complejo se forma en presencia del compuesto de prueba que en ausencia del compuesto de prueba,

donde dicha determinación es indicativa de que el compuesto de prueba es un secretagogo de GLP-1.

34. Uso de acuerdo a la reivindicación 33 donde el método además comprende los pasos de:

(d) contactar un compuesto en presencia del cual menos de dicho complejo es formado en el paso (c) *in vitro* con una célula enteroendocrina de mamífero; y

(e) determinar si el compuesto estimula la secreción de GLP-1 a partir de la célula enteroendocrina de mamífero;

donde la capacidad del compuesto de prueba para estimular la secreción de GLP-1 a partir de la célula enteroendocrina de mamífero es además indicativa de que el compuesto de prueba es un secretagogo de GLP-1.

35. Uso de acuerdo a la reivindicación 33 donde el método además comprende los pasos de:

(d) determinar un nivel de GLP-1 en sangre en una muestra biológica obtenida a partir de un mamífero, dicho mamífero habiendo sido administrado con un compuesto en presencia del cual menos de dicho complejo se forma en el paso (c);

donde la capacidad del compuesto de prueba para aumentar un nivel de GLP-1 en sangre en el mamífero es además indicativa de que el compuesto de prueba es un secretagogo de GLP-1.

4440
410

36. Uso de acuerdo a la reivindicación 33 donde dicho mamífero es un mamífero no humano.
37. Uso de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 33 a 35 donde dicha determinación es a través de la medición del nivel de un segundo mensajero seleccionado a partir del grupo que consiste de cAMP, cGMP, IP3, DAG, actividad MAPK, actividad MEKK1, y Ca^{2+} .
38. Uso de acuerdo a la reivindicación 37 donde un nivel de cAMP es aumentado.
39. Uso de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 33 a 35 donde dicha determinación es a través del uso de un ensayo de Melanóforo, a través del uso de un ensayo reportero, o a través de la medición del enlace $\text{GTP}\gamma\text{S}$ a la membrana que comprende dicho GPCR.
40. Uso de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 33 a 35 donde el GPCR es recombinante.
41. Uso de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 33 a 35 donde los compuestos de prueba son moléculas pequeñas.
42. Uso de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 33 a 35 donde el compuesto de prueba es un agonista de GPR119 del GPR119 humano.
43. Uso de acuerdo a la reivindicación 42 donde el agonista de GPR119 tiene un EC_{50} de menos de $10\ \mu\text{M}$.
44. Una composición que comprende un agonista de GPR119 y un inhibidor DPP-IV, donde dicho inhibidor DPP-IV no es idéntico a 1-[2-[5-cianopiridin-2-il)amino]etilamino]acetil-2-ciano-(S)-pirrolidina (NVP-DPP728),..
45. La composición de la reivindicación 44, donde el agonista de GPR119 es un agonista de GPR119 selectivo.

445
411

46. La composición de la reivindicación 45, donde el agonista de GPR119 tiene una selectividad por GPR119 por encima del receptor del factor-1 de liberación de corticotrofin (CRF-1) de al menos 100 veces.

47. La composición de acuerdo a la reivindicación 44 donde el agonista de GPR119 tiene un EC50 de menos de 10 μ M.

48. La composición de acuerdo a la reivindicación 44 donde el agonista de GPR119 tiene un EC50 de menos de 1 μ M.

49. La composición de acuerdo a la reivindicación 44 donde el agonista de GPR119 tiene un EC50 de menos de 100 nM.

50. La composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el agonista de GPR119 es una molécula pequeña.

51. La composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el agonista de GPR119 es oralmente activo.

52. La composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el agonista de GPR119 es un agonista del GPR119 humano.

53. La composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, 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.

54. La composición de la reivindicación 53, 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 veces.

55. La composición de la reivindicación 53, donde el inhibidor de DPP-IV tiene una

446
412

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 1000 veces.

56. La composición de acuerdo a la reivindicación 44, donde el inhibidor de DPP-IV tiene un IC50 de menos de 10 μ M.

57. La composición de acuerdo a la reivindicación 44, donde el inhibidor de DPP-IV tiene un IC50 de menos de 1 μ M.

58. La composición de acuerdo a la reivindicación 44, donde el inhibidor de DPP-IV tiene un IC50 de menos de 100 nM.

59. La composición de acuerdo a la reivindicación 44, donde el inhibidor de DPP-IV es una molécula pequeña.

60. La composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el inhibidor de DPP-IV es oralmente activo.

61. La composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el inhibidor de DPP-IV es un inhibidor del DPP-IV humano.

62. La composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el agonista de GPR119 tiene una selectividad por GPR119 por encima del receptor del factor-1 de liberación de corticotrofin (CRF-1) de al menos 100 veces, y 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 veces.

63. La composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el agonista de GPR119 tiene un EC50 de menos de 1 μ M, y el inhibidor de DPP-IV tiene un IC50 de menos de 1 μ M.

447
413

64. La composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el agonista de GPR119 tiene un EC_{50} de menos de 100 nM, y el inhibidor de DPP-IV tiene un IC_{50} de menos de 100 nM.

65. La composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el agonista de GPR119 es un agonista del GPR119 humano, y el inhibidor de DPP-IV es un inhibidor del DPP-IV humano.

66. La composición de la reivindicación 44, donde cada uno del agonista de GPR119 y del inhibidor de DPP-IV es seleccionado a partir de un compuesto establecido en la Tabla B.

67. La composición de la reivindicación 44, donde el inhibidor de DPP-IV es MK-0431.

68. La composición de la reivindicación 44, donde el inhibidor de DPP-IV es LAF237.

69. La composición de la reivindicación 44, donde el inhibidor de DPP-IV es BMS-477118.

70. La composición de la reivindicación 44, donde el inhibidor de DPP-IV es 8-(3-aminopiperidin-1-il)-1-(benzo[c]-1,8-naftiridin-6-ilmetil)-7-(2-butilil)-3-metilxantina.

71. La composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 44 a 70, 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.

72. Una forma de dosificación de una composición de acuerdo a la reivindicación 71, donde el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV están en cantidades suficientes para disminuir un nivel de glucosa en sangre en un sujeto.

73. La forma de dosificación de la reivindicación 72, donde la cantidad del agonista de GPR119 solo y la cantidad del inhibidor de DPP-IV solo presentes en la forma de dosificación son terapéuticamente inefectivas para disminuir un nivel de glucosa en sangre en el sujeto.

418
414

74. La forma de dosificación de la reivindicación 72, donde la cantidad del agonista de GPR119 y la cantidad del inhibidor de DPP-IV actúan sinérgicamente para disminuir dicho nivel de glucosa en sangre.

75. Una forma de dosificación de una composición de acuerdo a la reivindicación 71, 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

76. La forma de dosificación de la reivindicación 75, donde la cantidad del agonista de GPR119 solo y la cantidad del inhibidor de DPP-IV solo presentes en la forma de dosificación son terapéuticamente inefectivas para aumentar un nivel de GLP-1 en sangre en el sujeto.

77. La forma de dosificación de la reivindicación 75, donde la cantidad del agonista de GPR119 y la cantidad del inhibidor de DPP-IV actúan sinérgicamente para aumentar dicho nivel de GLP-1 en sangre.

78. La forma de dosificación de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 72 a 77, donde la forma de dosificación está presente en una preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial

79. La forma de dosificación de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 72 a 78, donde el sujeto es un humano.

80. Un método de preparar una composición farmacéutica, dicho método comprendiendo mezclar un agonista de GPR119 y un inhibidor de DPP-IV, junto con al menos un portador farmacéuticamente aceptable, 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).

81. El método de la reivindicación 80, dicho método además comprendiendo el paso de preparar una forma de dosificación de la composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de

449
416

las reivindicaciones 72 a 79.

82. El método de la reivindicación 81, donde el sujeto es un humano.

83. Una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 44 a 70, para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

84. Una composición de acuerdo a la reivindicación 83, donde el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV están en cantidades suficientes para disminuir un nivel de glucosa en un sujeto.

85. Una composición de acuerdo a la reivindicación 83, 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.

86. La composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 44 a 70 para tratar o prevenir la diabetes o una afección relacionada con la misma que comprende administrar a un sujeto que necesita del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de dicha composición.

87. La composición de la reivindicación 86 para tratar o prevenir la diabetes Tipo 2.

88. La composición de la reivindicación 86 para tratar o prevenir una afección relacionada con la diabetes seleccionada del grupo que consiste de hiperglicemia, tolerancia a la glucosa 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.

89. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 86 a 88, donde la composición es una forma de dosificación de la composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 72 a

450
4/16

79.

90. Una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 44 a 70 para tratar o prevenir una afección mejorada por el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre que comprende administrar a un sujeto que necesita del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de dicha composición,

donde la afección mejorada por el aumento un nivel de GLP-1 en sangre es seleccionada del grupo que consiste de diabetes, una afección relacionada con la diabetes, infarto del miocardio, deterioro del aprendizaje, deterioro de la memoria, y un trastorno neurodegenerativo; o

donde la afección 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.

91. La composición de la reivindicación 90, donde la composición es una forma de dosificación de la composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 72 a 79.

92. Una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 44 a 70 para aumentar un nivel de GLP-1 en sangre que comprende administrar a un sujeto deficiente en GLP-1 una cantidad terapéuticamente efectiva de dicha composición

93. La composición de la reivindicación 92, donde la composición es una forma de dosificación de la composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 72 a 79.

94. Una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 84 a 93, donde el sujeto es un humano.

95. Uso de una composición de acuerdo a cualquiera reivindicaciones 44 a 70 para la

451
412

fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la diabetes o una afección relacionada con la misma.

96. El uso de la reivindicación 95, donde dicho medicamento es para el tratamiento o prevención de la diabetes Tipo 2.

97. El uso de la reivindicación 95, donde dicho medicamento es para una afección relacionada con la diabetes seleccionada del grupo que consiste de hiperglicemia, tolerancia a la glucosa 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.

98. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 95 a 97, donde la composición es una forma de dosificación de la composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 72 a 79.

99. Uso de una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 44 a 70 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una afección mejorada por el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre,

donde la afección mejorada por el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre es seleccionada del grupo que consiste de diabetes, una afección relacionada a la diabetes, infarto del miocardio, deterioro del aprendizaje, deterioro de la memoria, y un trastorno neurodegenerativo; o

donde la afección mejorada por el aumento 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.