

0903



Organización y
Digitalización CSA Ltda



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

08-28928

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: COMBINACION DE ROSIGLITAZONA Y DONEPEZIL PARA
MEJORAR LA FUNCION COGNITIVA

SOLICITANTE: SB PHARMCO PUERTO RICO INC. (cambio)

DIRECCIÓN: BBV Tower, 8th Floor, 254 Munoz Rivera Avenue San Juan,
Puerto Rico 00918 E.U.A.

AGLK 31/4439; 31/445

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 19 de Marzo de 2008

55



No. 08-028928- -00000-0000

Fecha: 2008-03-19 16:12:04 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 3781 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 159

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2008/000061

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: SB PHARMCO PUERTO RICO INCDirección: BBV Tower, 8th Floor, 254 Munoz
Rivera Avenue San Juan, Puerto Rico 00918Nacionalidad o Domicilio: Puerto RicoLugar de Constitución: Puerto Rico

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: CARLOS R. OLARTEDirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295INVENTOR (ES)
(72)Nombre: VER PAGINA ADJUNTADirección: VER PAGINA ADJUNTANacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/036597Fecha Septiembre 20, 2006Publicación Internacional No. WO 2007/038112Fecha Abril 5, 2007

6

Título (54) COMBINACION DE ROSIGLITAZONA Y DONEPEZIL PARA MEJORAR LA
FUNCION COGNITIVAClasificación Internacional (51) A61K 31/4439, A61K 31/445, A61P 25/28

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

USUS

(32) Fecha

Septiembre 22, 2005Octubre 17, 2005

(31) Número de Solicitud

60/719, 35360/727,377

9

Comprobante de pago No. 08-20,069Fecha Marzo 7, 2008

0

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Ver expediente No. 06-009.524

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

1

FIGURA CARACTERÍSTICA:

2

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES**PCT/US2006/036597**

1. **ALLEN D ROSES,**
Five Moore Drive
P.O. Box 13398
Durham
North Carolina 27709
Nacionalidad: Estadounidense
2. **JOANNE HEAFIELD,**
Third Avenue
Harlow Essex, CM19 5AW
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica
3. **ANN M SAUNDERS,**
Five Moore Drive
P.O. Box 13398
Durham
North Carolina 27709
Nacionalidad: Estadounidense

LISTA DE INVENTORES**PCT/US2006/036597**

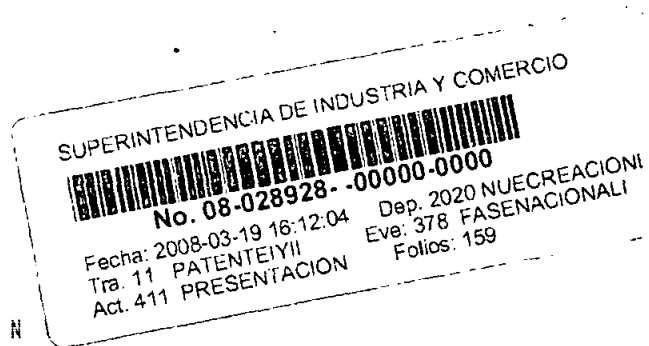
1. **ALLEN D ROSES,**
Five Moore Drive
P.O. Box 13398
Durham
North Carolina 27709
Nacionalidad: Estadounidense
2. **JOANNE HEAFIELD,**
Third Avenue
Harlow Essex, CM19 5AW
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica
3. **ANN M SAUNDERS,**
Five Moore Drive
P.O. Box 13398
Durham
North Carolina 27709
Nacionalidad: Estadounidense

41

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 20,069
FECHA : MARZO 7 DE 2008



***** CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	106977	06/03/2008	6,473,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
	TOTAL :	\$ 501,000.00

SDN: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del
Ministerio de Justicia de Colombia

APOSTILLA EN PODER DE SB PHARMCO PUERTO RICO INC.

Certificado de Notario De Pinna en español sobre funciones de Peter John Giddings, apoderado de SB Pharmco Puerto Rico Inc., quien firma el poder. Firmado el 20 noviembre 2003 por el Notario Público de Londres, Inglaterra: James Kerr Milligan

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento Público
2. ha sido firmado por James Kerr Milligan
3. Quien ejerce funciones de Notario público
4. Lleva el sello del Notario público

CERTIFICADO

5. En Londres
6. El 21 noviembre 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
8. No. G293253
9. Gran Sello de la Oficina de Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
10. Firma legible de L.D. Wait- Por el Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no pertenece a la Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961 debe pasar por la sección consular de la Misión que representa el país.

PODER DE REPRESENTACIÓN

Bilingüe inglés- español firmado por Peter John Giddings, apoderado de SB Pharmco Puerto Rico Inc., el 19 noviembre 2003, en Brentford, Middlesex, Gran Bretaña

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, El notario certifica las funciones de Peter John Giddings, apoderado de SB Pharmco Puerto Rico Inc., con sede principal ubicada en Hato Rey, Puerto Rico, y que el otorgante tiene facultad para suscribir el poder.

Es traducción fiel del inglés, con copia para confrontación. Bogotá, 19-12-03.


MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

Yo, el infrascrito, **JAMES KERR MILLIGAN**, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

C E R T I F I C O:

QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS**, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad denominada "**SB PHARMCO PUERTO RICO INC**", Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Pensilvania, e inscrita bajo el número **66-0489427**, con domicilio social en 105 Ponce de Leon Avenue, Hato Rey, Puerto Rico 00917, Estados Unidos de América;

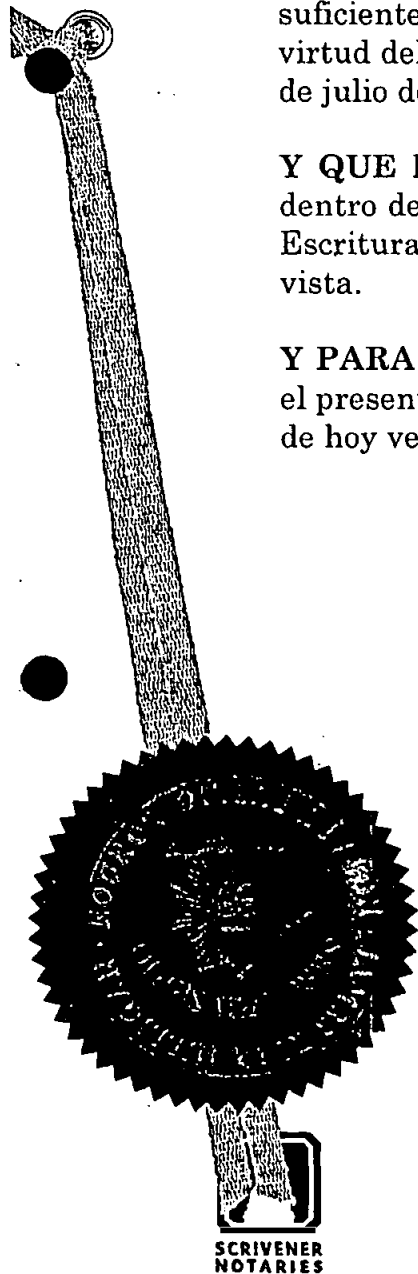
QUE el citado Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS** está debida y suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase, en virtud del Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado el 11 de julio de 2002, copia del cual he tenido a la vista;

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy veinte de noviembre del año dos mil tres.



JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by James Kerr Milligan
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres
6. the/le 21 November 2003
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G293253**

9. Stamp:
timbre:
10. Signature: L. D. Wait



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER – TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

PI4826

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

CSC, The United States Corporation Company, 105 Ponce de Leon Avenue, One Comptroller Plaza, Hato Rey, Puerto Rico 00917, USA

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, and/or Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models, Industrial Designs and Obtainer's Certificates in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Signature/Firma:

Date/Fecha: 19 November 2003

City, Country/Ciudad, País: Brentford, Middlesex, GB

Poder

El suscrito,

domiciliado en

SB Pharmco Puerto Rico Inc
105 Ponce de Leon Avenue, One Comptroller Plaza, Hato Rey, Puerto Rico 00917, USA

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, y/o Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad, Diseños Industriales y Certificados de Obtentor de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER – TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 Piso 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

of legal age and domiciled in
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as attorney
of SB Pharmco Puerto Rico Inc.

3. That SB Pharmco Puerto Rico Inc.
having its principal place of business located in
Hato Rey, Puerto Rico
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

LIST EACH DOCUMENT SEPARATELY,
PROVIDING DATE OF EXECUTION AND ITS
ORIGIN OR SOURCE (e.g. Minutes of 02 July 2003
Board Meeting, Amended Bylaws 01 February 1996)

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

Peter John GIDDINGS
mayor de edad y domiciliado
980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, GB
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de
de

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para
suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

Name and Particulars (e.g. Notary's name, Jurisdiction, Date of Licence Expiration)

SEAL (optional)

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
5 April 2007 (05.04.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/038112 A2

- (51) International Patent Classification: Not classified (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (21) International Application Number: PCT/US2006/036597
- (22) International Filing Date: 20 September 2006 (20.09.2006)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/719,353 22 September 2005 (22.09.2005) US
60/727,377 17 October 2005 (17.10.2005) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): SB PHARMCO PUERTO RICO INC. [US/US]; The Prentice Hall Corp. System, c/o FGR Corporate Services, Inc, BBV Tower, 8th Floor, 254 Munoz Rivera Avenue, San Juan, Puerto Rico 00921 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): ROSES, Allen, D. [US/US]; c/o GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, P.O. Box 13398, Dur, NC 27709 (US). HEAFIELD, Joanne [GB/GB]; c/o GlaxoSmith Kline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB). SAUNDERS, Ann, M. [US/US]; c/o GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, P.O. Box 13398, Dur, NC 27709 (US).
- (74) Agents: SIEBURTH, Kathryn, L. et al.; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property, UW2220, 709 Swedeland Road, P.O. Box 1539, King Of Prussia, PA 19406-0939 (US).
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Declarations under Rule 4.17:**
- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
 - as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))
 - of inventorship (Rule 4.17(iv))
- 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.*

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR IMPROVEMENT OF COGNITIVE FUNCTION

(57) Abstract: The invention relates *inter alia* to a pharmaceutical composition comprising both rosiglitazone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and donepezil or a pharmaceutically acceptable salt thereof which is of use in the treatment or prophylaxis of Alzheimer's disease or other dementias and mild cognitive impairment. The invention also relates to oral dosage forms comprising rosiglitazone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and donepezil or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

WO 2007/038112 A2

Pharmaceutical composition for improvement of cognitive function

The present invention relates *inter alia* to a composition, its use in the treatment or prevention of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease or other dementias and to methods of treatment or prevention using the composition. In particular, the invention relates to a composition comprising a cholinesterase inhibitor, especially donepezil together with a PPAR- γ agonist, especially rosiglitazone.

Alzheimer's disease (AD) was first described in 1907 by the Bavarian psychiatrist Alois Alzheimer. It is a progressive, debilitating disease and is the most common cause of dementia. Typical symptoms include memory impairment, disordered cognitive function, behavioural changes (including paranoia, delusions, loss of inhibitions) and decline in language function. Pathologically, AD has been traditionally characterised by the presence of two distinct types of brain lesion – neuritic plaques (sometimes referred to as senile plaques) and neurofibrillary tangles.

Neuritic plaques are extracellular amyloid β -protein ($A\beta$) deposits, typically in a filamentous form, which are around 10 to 150 μm in cross-section and are associated with axonal and dendritic injury. $A\beta$ is formed by the cleavage of amyloid precursor protein (APP) by a series of secretases. $A\beta_{40}$, a forty residue peptide, is the form of $A\beta$ normally produced in greatest abundance by cells, however, much of the $A\beta$ found within neuritic plaques contains 42 amino acids ($A\beta_{42}$). $A\beta_{42}$ is significantly more hydrophobic than $A\beta_{40}$, and is therefore more prone to aggregation, although $A\beta_{40}$ is also localised with the plaques. Neuritic plaques are believed to develop over a substantial period of time (months to years). Amyloid depositions in the form of plaques are known to occur prior to the appearance of clinical symptoms, though the correlation between the extent of amyloid deposition and cognitive impairment remains a point of contention.

Neurofibrillary tangles are usually found within the perinuclear cytoplasm of neurons from AD sufferers. The tangles are formed from pairs of filaments which are wound into helices. These highly insoluble filaments have been shown to be composed of the microtubule-associated protein tau in an abnormally hyperphosphorylated state. There is some evidence that the formation of tangles is a response by neurons to the gradual accumulation of $A\beta$.

Clinically typical AD can be inherited in an autosomal dominant manner however, most cases of the disease (approximately 90%) are considered to be sporadic. These two forms of the disease are phenotypically highly similar save that the rarer familial AD generally presents much earlier than sporadic AD (as such, often known as late-onset AD or LOAD). This general phenotypic similarity suggests that information characterising the mechanism underlying autosomal dominant forms (such as mutations in APP and the presenilin 1 and 2 genes) has relevance to the late-onset sporadic form of AD. Generally, familial AD is associated with increased production of A β , whereas sporadic AD may be the result of defective clearance of regular A β production.

A large number of contributory factors have been identified for sporadic AD, including: age, low cholesterol concentration, high systolic blood pressure, high glucose concentrations, high insulin concentrations, abnormal glucose tolerance and the presence of an e4 allele of Apolipoprotein E (Kuusisto J et al. BMJ 1997 315:1045-1049).

For further information on AD in general see: Selkoe D Physiol. Rev. 2001 81(2):741-766; Watson G et al. CNS Drugs 2003 17(1):27-45.

Mild cognitive impairment is a condition in which subjects have a slight impairment in cognitive function that is detectable from their pre-morbid baseline, but which also is not sufficiently severe to fulfil diagnostic criteria for AD. As such, MCI may be considered as a transition state between normal cognitive function in a normal aging subject, and the abnormal cognitive function in dementia. MCI can be subdivided into categories based upon the types of cognitive deficits that are detected. A deficit of memory alone typifies amnesic MCI; whereas other types of MCI involve deficits in multiple cognitive domains including memory, or deficits in a single, non-memory domain. The rate of progression from amnesic MCI to AD has been measured in cohort studies to range from 10 – 20% per year (for more information see Petersen et al. Arch Neurol 2001 58: 1985-1992).

Other dementias which similarly give rise to cognitive deficits include vascular dementia, Lewy body dementia, frontotemporal dementia and dementia associated with Parkinson's disease.

Apolipoproteins are glycoproteins which have been associated with brain development, synaptogenesis and response to neuronal injury. Apolipoprotein E (ApoE) is one protein component of plasma lipoproteins. There are three major isoforms of ApoE (i.e. ApoE2, ApoE3 and ApoE4), which are products of three alleles at a single gene locus. Individuals may therefore be homozygous (APOE2/2, APOE3/3 or APOE4/4) or heterozygous (APOE2/3, APOE2/4 or APOE3/4). The most common allele is APOE3, having an allele frequency in the Caucasian population of approximately 0.78 (Bales KR et al. Mol. Interventions 2002 2: 363-375), and the most common genotype is APOE3/3.

The amino acid sequence of the three isoforms show only slight variation, which is summarised in the Table 1 below.

Table 1 – Amino-acid sequence variation in apolipoprotein isoforms.

	ApoE2	ApoE3	ApoE4
Residue 112	Cysteine	Cysteine	Arginine
Residue 158	Cysteine	Arginine	Arginine

An association between carriage of an APOE4 allele and the risk of developing AD has been known for some time and is well documented in the literature (Strittmatter WJ et al. PNAS 1993 90: 1977-1981; Roses AD Ann Rev Med 1996 47: 387-400). However, APOE genotyping alone is not a sufficient diagnostic test for AD since the presence of the e4 allele is a susceptibility factor and does not cause the disease (Mayeux R et al. New Engl. J. Med. 1998 338:506-511).

The age-adjusted risk of AD in individuals having two APOE4 alleles has been shown to be over three times that of individuals having only one APOE4 allele, which is in turn almost three times that of individuals who do not have an APOE4 allele (Corder et al. Science 1993 261(5123):921-3; Kuusisto J et al. BMJ 1994 309:636-638). Relative to other AD patients, those which are homozygous for

APOE4 show an earlier age of onset, increased amyloid burden and decreased acetylcholine levels. The APOE4 allele frequency varies across ethnic populations and has been found to be approximately 0.15 in the Caucasian population but up to 0.4 in patients with AD (Saunders et al. Neurology 1993 43(8): 1467-72).

APOE2, the rarest of the three common alleles, has been suggested to have a protective effect relative to the most common APOE3 allele, individuals having an APOE2 allele generally showing a later onset of disease than those without (Corder et al. Nature Genetics 1994 7(2):180-4; Bales KR et al. Mol Interventions 2002 2: 363-375). The APOE2 allele frequency has been found to be approximately 0.07 in the Caucasian population. There are more recent data that APOE4 status has no bearing on rate of progression once symptoms of possible AD are present.

Glucose metabolism is of critical importance in the function of cells within the central nervous system. Decreases in cerebral glucose metabolism that are regionally specific have been demonstrated in patients with AD (Reiman EM et al. New Eng J Med 1996 334: 752-758; Alexander, GE et al. Am J Psychiatry 2002 159:738-745), both in LOAD and in familial AD (Small GW et al., PNAS 2000 97: 6037-6042).

The decrease in cerebral glucose metabolism in patients at risk for AD has been linked to APOE status, because the regionally specific pattern of decreased cerebral glucose metabolism can be detected many years before the predicted age of onset of clinical symptoms, in individuals who carry one or two APOE4 alleles (Reiman EM et al. New Eng J Med 1996 334: 752-758; Rossor M et al., Annals NY Acad Sci 1996 772:49-56; Small GW et al., PNAS 2000 97: 6037-6042).

Insulin is also of critical importance in peripheral and central energy metabolism. Secreted by pancreatic β -cells, plasma insulin serves to regulate glucose levels in the blood through periods of feeding and fasting, the rate of glucose uptake in insulin sensitive tissues being controlled by insulin-sensitive glucose transporters. Increases in blood glucose result in the release of insulin, while decreases in blood glucose results in the release of counter-regulatory hormones which increase glucose output by the liver. Type II diabetes results from a reduced ability of insulin to stimulate glucose uptake and to inhibit hepatic glucose output (known as insulin

resistance) and an insufficient insulin secretory response to compensate for the insulin resistance.

Insulin is transported across the blood/brain barrier by an insulin receptor-mediated transport process. Peripheral levels of insulin tend to correlate with levels in the central nervous system (CNS), i.e. increased peripheral insulin results in increased CNS insulin. Evidence suggests that insulin has some involvement in normal memory function, and that disorders in peripheral insulin metabolism, such as insulin resistance and hyperinsulinaemia, may have a negative influence on memory. Insulin-promoted increases in glucose utilisation may lead to glycolytic production of acetyl-CoA, the key substrate in the synthesis of the neurotransmitter acetylcholine. Reduction in acetylcholine levels is a key feature of AD.

Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma (PPAR-gamma) is an orphan member of the steroid/thyroid/retinoid receptor superfamily of ligand-activated transcription factors. PPAR-gamma is one of a subfamily of closely related PPARs encoded by independent genes (Dreyer C et al. *Cell* 1992 68:879-887; Schmidt A et al. *Mol. Endocrinol.* 1992 6:1634-1641; Zhu et al. *J. Biol. Chem.* 1993 268:26817-26820; Kliewer SA et al. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 1994 91:7355-7359). Three mammalian PPARs have been isolated and termed PPAR-alpha, PPAR-gamma, and PPAR-delta (also known as NUC-1). These PPARs regulate expression of target genes by binding to DNA sequence elements, termed PPAR response elements (PPRE). To date, PPREs have been identified as the enhancers of a number of genes encoding proteins that regulate lipid metabolism, suggesting that PPARs play a pivotal role in the adipogenic signalling cascade and lipid homeostasis (Keller H et al. *Trends Endocrin. Met.* 1993 4:291-296).

European Patent 306228 describes a class of PPAR-gamma agonists which are thiazolidinedione derivatives for use as insulin sensitisers in the treatment of Type II diabetes mellitus. These compounds have anti-hyperglycaemic activity. One preferred compound described therein is known by the chemical name 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione and has been given the generic name rosiglitazone. Salts of this compound, including the maleate salt, are described in WO94/05659. European Patent Applications, Publication Numbers: 0008203, 0139421, 0032128, 0428312, 0489663, 0155845, 0257781, 0208420, 0177353, 0319189, 0332331, 0332332, 0528734, 0508740; International

Patent Applications, Publication Numbers 92/18501, 93/02079, 93/22445 and United States Patent Numbers 5104888 and 5478852, also disclose certain thiazolidinedione PPAR-gamma agonists. Specific compounds that may be mentioned include 5-[4-[2-(5-ethyl-2-pyridyl)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione (also known as pioglitazone), 5-[4-[(1-methylcyclohexyl)methoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione (also known as ciglitazone), 5-[[4-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-yl)methoxy]phenyl]methyl]-2,4-thiazolidinedione (also known as troglitazone) and 5-[(2-benzyl-2,3-dihydrobenzopyran)-5-ylmethyl]thiazolidine-2,4-dione (also known as englitazone).

US patent 6,294,580 (the disclosure of which is herein incorporated by reference) describes a series of PPAR gamma agonist compounds not of the thiazolidinedione class but which are instead O- and N- substituted derivatives of tyrosine which nevertheless are effective as insulin sensitisers in the treatment of Type II diabetes mellitus. One such compound has chemical name N-(2-benzoylphenyl)-O-[2-(5-methyl-2-phenyl-4-oxazolyl)ethyl]-L-tyrosine (also known as 2(S)-(2-Benzoyl-phenylamino)-3-[4-[2-5- methyl- 2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl]-propionic acid, or by the generic name farglitazar).

A body of clinical evidence suggests that impairment of cerebral glucose metabolism is present during AD, and in APOE4-carriers before the clinical onset of symptoms of AD (Reiman EM *et al.* *New Eng J Med* 1996 334: 752-758; Rossor M *et al.*, *Annals NY Acad Sci* 1996 772:49-56; Small GW *et al.*, *PNAS* 2000 97: 6037-6042).

Converging clinical and epidemiological evidence also suggests that the risk of developing AD may be influenced by insulin resistance. However, the exact nature of the relationship between insulin resistance and AD is complex and not presently fully understood.

Hyperinsulinaemia has been shown to be a risk factor for AD. In one study it was concluded by the authors to be independent of APOE genotype (Kuusisto J *et al.* *BMJ* 1997 315:1045-1049), where hyperinsulinaemic elderly subjects without an APOE4 allele (APOE4-) had an AD prevalence of 7.5% in hyperinsulinaemic subjects, compared with 1.4% in normoinsulinaemic subjects; while

hyperinsulinaemic elderly subjects with an APOE4 allele (APOE4+) had an AD prevalence of 7.0% hyperinsulinaemic subjects, compared with 7.1% in normoinsulinaemic subjects. Other studies have indicated a link between APOE genotype and insulin resistance (Watson G et al. *CNS Drugs* 2003 17(1):27-45).

For example, patients who were not homozygous for the APOE4 allele have abnormalities of insulin metabolism (specifically increased plasma insulin levels), suggesting a possible factor in the development of AD in these patients, while those who were homozygous for the APOE4 allele demonstrated normal peripheral levels of insulin. Both groups demonstrated reduced cerebrospinal fluid insulin levels compared to non-AD subjects (Craft S et al. *Neurology* 1998 50:164-168). Furthermore, patients without an APOE4 allele have reduced rates of insulin-mediated glucose disposal relative to those who are APOE4+ (Craft S et al. *Neuroendocrinology* 1999 70:146-152).

It is well accepted that normal cholinergic signalling is a necessity for the proper function of mental processes such as memory. A large body of evidence indicates that AD patients have abnormalities in cholinergic signalling, the extent of which correlates with the level of cognitive impairment. As with many aspects of AD research the link between the progression of the disease and the observed cholinergic dysfunction is not fully understood. To date the use of agonists for muscarinic or nicotinic acetylcholine receptors has not proved to be of clinical value, though a number of cholinesterase inhibitors have demonstrated sufficient efficacy with an acceptable degree of adverse effects to be approved for use in the treatment of AD, these include tacrine (Cognex™), galantamine (Reminyl/Radazyne™), rivastigmine (Exelon™) and donepezil (Aricept™). For further information see, for example, Terry AV et al. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003 306(3):821-827.

In a recently published study investigating the use of donepezil in individuals with mild cognitive impairment (a transitional state between normal aging and early AD), donepezil was shown to reduce the rate at which patients developed AD during the first twelve months of administration, although at three years there was no separation between groups. Additionally, the beneficial effect seen in the first 12 months was then followed by a more acute deterioration in the following 24 months. Although no significant difference in the general intent to treat population was

observed after three years compared to placebo, patients who were carriers of one or two copies of an APOE4 allele had a reduced risk of progressing to AD compared to placebo (Petersen R *et al. New Engl. J. Med.* 2005 352:2379-2387).

The use of insulin sensitizers in the treatment of AD has been proposed previously. International patent application WO98/39967 discloses a method for the treatment or prevention of AD by administering an agent which reduces serum insulin levels, such as a thiazolidinedione. International patent application WO99/25346 discloses a method for the treatment or prevention of a disease mediated by apoptosis, such as neurodegenerative disorders including AD and Parkinson's disease by administering an apoptosis inhibitor, for example an insulin sensitising agent such as rosiglitazone. International patent application WO00/32190 discloses a method for the treatment or prevention of AD by administering a PPAR-gamma agonist, such as the thiazolidinediones pioglitazone and rosiglitazone. International patent application WO00/35437 discloses methods of improving mental performance in subjects suffering from reduced mental performance by the administration of insulin sensitising agents, such as the thiazolidinediones pioglitazone and rosiglitazone.

In Parkinson's disease models, there is evidence that thiazolidinediones (including rosiglitazone and pioglitazone) can protect dopaminergic cells from various toxic insults including acetaldehyde (Jun et al (2006) *Biochem Biophys Res Comm* 340, 221-227), MPTP (Dehmer et al (2004) *J Neurochem* 88, 494-501) and 8-OHDA (Chen et al (2004) *FASEB* 18, 1162-1164).

Although PPAR- γ agonists such as rosiglitazone and cholinesterase inhibitors such as donepezil have both been suggested for use in the treatment of mild cognitive impairment and AD, there is no indication in any of the prior art that they could be used in combination.

Therefore, in a first aspect of the invention there is provided a composition comprising rosiglitazone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and donepezil or a pharmaceutically acceptable salt thereof together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

It is implicit that the pharmaceutically acceptable diluent or carrier may be a mixture of substances i.e. a combination of one or more pharmaceutically acceptable diluents or carriers.

WO03/061648 relates to the use of an acetylcholinesterase inhibitor such as donepezil for reducing insulin resistance and for treating type II diabetes. The document teaches that other drugs used in the treatment of diabetes may be combined with the acetylcholinesterase inhibitor and these other drugs include insulin and insulin analogues; type II diabetes drugs such as sulfonylureas, biguanides, alpha-glucosidase inhibitors, thiazolidinones, and meglitinides; phosphodiesterase inhibitors; cholinergic agonists; nitric oxide donors; antioxidants; and glutathione increasing compounds. Although rosiglitazone is one of the drugs identified in the long list, there is no suggestion that a combination of an acetylcholinesterase inhibitor with rosiglitazone would be any more favourable than a combination with one of the numerous other drugs on the lists provided. There are no examples of any acetylcholinesterase inhibitor in combination with another drug.

WO2005/074917 relates to a method of treating diabetes mellitus or conditions associated with diabetes, such as cognitive impairment using a phenserine-like compound such as donepezil, galantamine or tacrine. The document teaches that the phenserine like compound may be used in combination with a hypoglycaemic agent such as a sulfonyl urea, meglitinide, biguanide, thiazolidinedione or α -glucosidase inhibitor. Once again, there are no examples of a phenserine-like compound in combination with another drug and no suggestion that rosiglitazone would be of any more use than any of the other hypoglycaemic agents suggested.

In contrast to the prior art, the composition of the present invention is intended not for the treatment of diabetes but for improving cognitive function in a subject suffering from or susceptible to mild cognitive impairment, Alzheimer's disease or other dementias.

Therefore, the invention further provides a composition comprising rosiglitazone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and donepezil or a pharmaceutically acceptable salt thereof together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier for use in improving cognitive function in a subject suffering from or susceptible to mild cognitive impairment, Alzheimer's disease or other dementias.

Furthermore, there is provided a method for improving cognitive function in a subject suffering from or susceptible to mild cognitive impairment, Alzheimer's

disease or other dementias, the method comprising administering to the subject a safe and effective amount of a composition comprising rosiglitazone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and donepezil or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In yet another aspect, the invention further provides the use of a composition comprising rosiglitazone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and donepezil or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the preparation of an agent for improving cognitive function in a subject suffering from or susceptible to mild cognitive impairment, Alzheimer's disease or other dementias.

A further aspect of the invention provides a combination of rosiglitazone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and donepezil or a pharmaceutically acceptable salt thereof for simultaneous, separate or sequential use in improving cognitive function in a subject suffering from or susceptible to mild cognitive impairment, Alzheimer's disease or other dementias. A related aspect provides a method of improving cognitive function in a subject suffering from or susceptible to mild cognitive impairment, Alzheimer's disease or other dementias which comprises administering to said subject rosiglitazone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and donepezil or a pharmaceutically acceptable salt thereof for simultaneous, separate or sequential use in combination. A related aspect provides use of rosiglitazone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and donepezil or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament for simultaneous, separate or sequential use in combination for improving cognitive function in a subject suffering from or susceptible to mild cognitive impairment, Alzheimer's disease or other dementias.

There have been conflicting reports concerning the effect of the APOE4 allele on treatment of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease or other dementias with cholinesterase inhibitors. Poirier *et al* (*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*(1995), **92**, 12260-12264) teach that when patients with AD are treated with tacrine, 83% of the non-APOE4 carriers showed an improvement in cognitive function, whereas 60% of the APOE4 carriers were unchanged or worse after 30 weeks.

However, Greenberg *et al* (*Arch. Neurol.*, (2000), **57**, 94-99) state that they could not confirm an association between the APOE4 allele and the lack of response to

donepezil therapy and Winblad *et al* (*Neurology* (2001), **57**, 489-495) teach that APOE genotype did not affect the beneficial response to donepezil treatment.

Prior to the earliest priority date of this patent application, there has been no definitive evidence which shows that the use of PPAR-gamma agonists such as rosiglitazone to improve cognitive function in subjects suffering from or susceptible to MCI, AD or other dementias provides benefit only to those subjects who are not homozygous for the APOE4 allele, and provides most benefit to those who are non-carriers of the APOE4 allele.

However, the inventors have now shown that the PPAR- γ agonist rosiglitazone is significantly more effective for the treatment of patients who are not homozygous for the APOE4 allele and most effective in the treatment of patients who do not carry the APOE4 allele.

Therefore, the composition of the present invention may provide the greatest benefit to patients who are not homozygous for the APOE4 allele and in the aspects of the invention described above it is preferred that the subject has been pre-determined not to be homozygous for the APOE4 allele. The subject may, for example, have been pre-determined to be APOE4-.

According to another aspect of the present invention there is provided a method for improving cognitive function in a subject suffering from or susceptible to MCI, Alzheimer's disease or other dementias, which subject is not homozygous for the APOE4 allele, comprising the steps of:

- i) screening the subject to determine that the subject is not homozygous for the APOE4 allele; and then
- ii) administering a safe and effective amount of a composition comprising rosiglitazone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and donepezil or a pharmaceutically acceptable salt thereof to said subject.

Screening method (i) may involve determining whether the subject has an APOE2 or an APOE3 allele.

In one embodiment of the invention, screening step (i) involves determining that the subject carries a single copy of the APOE4 allele. For example the subject may be determined to be APOE3/APOE4.

In a more preferred embodiment of the invention screening step (i) involves determining that the subject is APOE4- (i.e. does not carry the APOE4 allele). For example the subject may be determined to be APOE3/APOE3 or APOE2/APOE3.

For example the subject may be suffering from or be susceptible to (for example may be suffering from) MCI or AD. In one embodiment of the invention the subject is suffering from MCI (particularly amnesic MCI). In another embodiment of the invention the subject is suffering from Alzheimer's disease. In another embodiment of the invention the subject is susceptible to MCI (particularly amnesic MCI). In another embodiment of the invention the subject is susceptible to Alzheimer's disease. In further embodiments the subject is suffering from or susceptible to other dementias such as vascular dementia, Lewy body dementia, frontotemporal dementia or dementia associated with Parkinson's disease.

Also provided according to the present invention is a method of screening a subject suffering from or susceptible to or susceptible to MCI, Alzheimer's disease or other dementias as an aid in predicting the subject's response to administration of a composition comprising rosiglitazone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and donepezil or a pharmaceutically acceptable salt thereof, comprising screening to determine whether the subject carries zero or 1 copy of the APOE4 allele.

The method may in particular include screening to determine whether the subject is APOE4-.

There is also provided a kit comprising (i) a composition comprising rosiglitazone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and donepezil or a pharmaceutically acceptable salt thereof and (ii) instructions directing administration of the PPAR gamma agonist (typically in the form of a pharmaceutical composition) to a subject who is not homozygous for the APOE4 allele (for example a subject who has been pre-determined not to be homozygous for the APOE4 allele). For example the instructions direct administration of the composition to a subject suffering from or susceptible to MCI, Alzheimer's disease or other dementias who is not homozygous for the APOE4 allele. According to a particular aspect of the invention, the subject

is APOE4- (for example the subject has been pre-determined not to have any copy of the APOE4 allele).

A kit may optionally contain one or more reagents for determining whether a subject has zero, one or two APOE4 alleles. Such reagents may typically be selected from the group consisting of a probe, a primer, an antibody or a combination thereof.

Alternatively in the above aspects of the invention the subject may carry, or may be determined or pre-determined to carry, a single copy of the APOE4 allele. For example the subject may be or may be determined or pre-determined to be APOE3/APOE4.

As shown in the Examples below, the inventors have unexpectedly discovered that the PPAR- γ agonist rosiglitazone produces a clinically relevant improvement in cognitive function relative to placebo in subjects with mild to moderate AD who do not carry the APOE4 allele. The results suggest that patients who carry one copy of the APOE4 allele experience a stabilisation in cognitive function (i.e. neither significant improvement nor decline) on treatment with rosiglitazone. The results suggest that patients who are homozygous for the APOE4 allele may experience a clinical decline on treatment with rosiglitazone, although it is not clear whether or not the decline was a result of treatment or due to natural progression of the disease.

Without being limited by theory, the inventors have attempted to rationalise this invention. According to one theory, the amino acid sequence differences between the isoforms results in a difference in their protein folding. In particular ApoE2 and ApoE3 are characterised by the presence of Cys at position 112 and Arg at position 61. ApoE4 is characterised by the presence of Arg at position 112 and Arg at position 61. Residues 61 and 112 interact in the folded protein and since Arg is positively charged and Cys is negatively charged the ApoE2 and ApoE3 protein folding is tighter in this region than the ApoE4 protein folding. Although all ApoE isoforms experience intracellular degradation, it is believed that as a result of conformational differences between the isoforms, ApoE4 experiences a faster rate of degradation. The fragments produced in degradation have lipid and receptor binding sites that in concert cause mitochondrial toxicity. The lipid binding site of the ApoE4 fragment appears to be a more avid binder of lipids than that of the

ApoE2 or ApoE3 fragments. The ApoE4 fragment therefore binds to and disrupts mitochondria to a greater extent than the ApoE2 and ApoE3 fragments; this disruption also affects mitochondrial transport from the soma to the synapse. This disruption can also render mitochondria less responsive to increasing glucose or lactate substrate which is a consequence of treatment with PPAR- γ agonists. The effect would be expected to be greater for subjects with 2 copies of the APOE4 allele than those with one copy and greater for subjects with one copy of the APOE4 allele than those carrying no copies.

The predetermination of whether the subject carries zero, one or two copies of the APOE4 allele may, for example, be carried out by the APOE4 screening methods described herein.

In one embodiment of the invention the subject will suffer from Type II diabetes. In another embodiment of the invention the subject will not suffer from Type II diabetes.

Procedures for the diagnostic screening of subjects to determine the presence or absence of the APOE4 allele are well documented in the literature and are within the capabilities of one skilled in the art.

The absence of the APOE4 allele may be determined directly, by a negative result in tests which indicate the presence of the allele, or indirectly, for example by positive results in tests which indicate the presence of the APOE2 and APOE3 alleles (thereby excluding the possibility that an APOE4 allele is present).

Screening methodology may be based in a number of approaches such as isoelectric focusing methods, immunological methods, immunochemical methods or sequencing methods (either of the ApoE protein itself or of the nucleic acids encoding it). Specific methods include PCR-based methods using restriction fragment enzymes or TaqMan primers.

Immunological methods involve the detection of ApoE isoforms by the use of isoform specific antibodies. However, immunological detection methods may be hampered by problems with antibody cross-reactivity, which can impact the reliability of results.

Immunochemical methods include those described in International Patent Application WO94/09155 (related to granted patents EP0625212, JP03265577 and US5508167), which discloses methods for detecting the presence or absence of ApoE4 for the diagnosis of AD. The methods for detecting the presence or absence of ApoE4 disclosed in WO94/09155 are also of use in the practice of the present invention. Briefly, a sample from the subject (e.g. a blood sample) is contacted with a solid support designed to react specifically with sulfhydryl groups. The liquid sample is then separated from the solid support and tested for the presence of ApoE by the use of an appropriate antibody. The presence of ApoE4 in the separated sample indicates that the subject is a carrier of the APOE4 allele. Unlike ApoE2 and ApoE3, the ApoE4 protein does not contain any cysteine residues and therefore does not react with and become immobilised onto the solid support. The presence of unbound ApoE in the liquid sample after passing over the solid support indicates that the individual is ApoE4+; the absence of ApoE immunoreactivity in the liquid sample after passing over the solid support indicates that the individual is ApoE4-. Issues with antibody specificity are largely negated by this approach, since it does not require the immunological differentiation of ApoE isoforms.

Sequencing approaches involve the isolation and purification of either ApoE protein or the DNA encoding ApoE from the subject, determination of the amino-acid or DNA sequence by conventional means, and comparison of the results with known amino-acid or DNA sequences for the different alleles.

The preferred method of determining APOE genotype involves using PCR-based methods – primarily PCR of a portion of the APOE gene followed by digestion with restriction enzymes that recognize the DNA substitutions that distinguish the alleles and gel electrophoresis or most currently, using TaqMan real time PCR. Specifically, APOE genotyping may be performed using an established Taqman protocol, a fluorescence detection system that relies upon a 5'-nuclease assay with allele specific fluorogenic probes. These probes only fluoresce when they are bound to the template. This method is described in Macleod et al. *Eur J Clinical Investigation* 2001 **31**(7): 570-3. Commercial products for determining APOE genotype are available from LabCorp and Athena Diagnostics.

Improvement in cognitive function in a patient may be determined by one or more established methods for example ADAS-cog and/or CIBIC+ and/or the DAD method (details of each of which are described elsewhere herein, and the associated references are herein incorporated in their entirety by reference). The preferred method is ADAS-cog. Suitably the improvement in ADAS-cog is at least 1 point, especially at least 2 points over a 24 week treatment period.

Another possible method is the Buschke Selective Reminding Test (Grober E *et al. Neurology* 1988 **38**:900-903).

By "improvement in cognitive function" is meant an improvement in cognitive treatment with drug treatment over the passage of time relative to an untreated individual. Since dementia (eg AD) patients typically decline in cognitive function with time an "improvement in cognitive function" embraces a slowing or arrest in decline as well as absolute improvement. As is shown in Example 2, an absolute improvement in cognitive function does appear to result from preferred methods of performing the invention.

It will be clear to those skilled in the art that the rosiglitazone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and donepezil or a pharmaceutically acceptable salt thereof may be presented in the form of pharmaceutically acceptable solvates.

Suitable solvates include hydrates.

Suitable pharmaceutically acceptable salts of rosiglitazone and donepezil include those formed with both organic and inorganic acids or bases.

Pharmaceutically acceptable acid addition salts include those formed from hydrochloric, hydrobromic, sulphuric, citric, tartaric, phosphoric, lactic, pyruvic, acetic, trifluoroacetic, triphenylacetic, sulphamic, sulphanilic, succinic, oxalic, fumaric, maleic, malic, glutamic, aspartic, oxaloacetic, methanesulphonic, ethanesulphonic, arylsulphonic (for example p-toluenesulphonic, benzenesulphonic, naphthalenesulphonic or naphthalenedisulphonic), salicylic, glutaric, gluconic, tricarballic, cinnamic, substituted cinnamic (for example, phenyl, methyl, methoxy or halo substituted cinnamic, including 4-methyl and 4-methoxycinnamic acid), ascorbic, oleic, naphthoic, hydroxynaphthoic (for example 1- or 3-hydroxy-2-naphthoic), naphthaleneacrylic (for example naphthalene-2-acrylic), benzoic, 4

methoxybenzoic, 2- or 4-hydroxybenzoic, 4-chlorobenzoic, 4-phenylbenzoic, benzeneacrylic (for example 1,4-benzenediacrylic) and isethionic acids.

Pharmaceutically acceptable base salts include ammonium salts, alkali metal salts such as those of sodium and potassium, alkaline earth metal salts such as those of calcium and magnesium and salts with organic bases such as dicyclohexylamine and N-methyl-D-glucamine.

It is particularly preferred that, independently or in combination, the rosiglitazone is in the form of rosiglitazone maleate and the donepezil is in the form of donepezil hydrochloride.

Donepezil and its salts may also exist in several polymorphic forms and any of these forms may be used in the present invention.

Suitable formulations include those for oral, parenteral (including subcutaneous, intradermal, intramuscular, intravenous and intraarticular), inhalation (including fine particle dusts or mists which may be generated by means of various types of metered dose pressurised aerosols, nebulisers or insufflators), transdermal (eg via skin patch), rectal and topical (including dermal, buccal, sublingual and intraocular) administration, although the most suitable route may depend upon for example the condition of the recipient. The formulations may conveniently be presented in unit dosage form and may be prepared by any of the methods well known in the art of pharmacy. All methods include the step of bringing the active ingredient into association with the carrier which constitutes one or more accessory ingredients. In general the formulations are prepared by uniformly and intimately bringing into association the active ingredient with liquid carriers or finely divided solid carriers or both and then, if necessary, shaping the product into the desired formulation.

Formulations of use in the present invention suitable for oral administration may be presented as discrete units such as capsules, cachets or tablets each containing a predetermined amount of the active ingredient; as a powder or granules; as a solution or a suspension in an aqueous liquid or a non-aqueous liquid; or as an oil-in-water liquid emulsion or a water-in-oil liquid emulsion. The active ingredient may also be presented as a bolus, electuary or paste.

A tablet may be made by compression or moulding, optionally with one or more accessory ingredients. Compressed tablets may be prepared by compressing in a suitable machine the active ingredient in a free-flowing form such as a powder or granules, optionally mixed with a binder, lubricant, inert diluent, surface active or dispersing agent. Moulded tablets may be made by moulding in a suitable machine a mixture of the powdered compound moistened with an inert liquid diluent. The tablets may optionally be coated or scored and may be formulated so as to provide slow or controlled release or sustained release of the active ingredient therein.

Formulations for parenteral administration include aqueous and non-aqueous sterile injection solutions which may contain anti-oxidants, buffers, bacteriostats and solutes which render the formulation isotonic with the blood of the intended recipient; and aqueous and non-aqueous sterile suspensions which may include suspending agents and thickening agents. The formulations may be presented in unit-dose or multi-dose containers, for example sealed ampoules and vials, and may be stored in a freeze-dried (lyophilised) condition requiring only the addition of the sterile liquid carrier, for example saline or water-for-injection, immediately prior to use. Extemporaneous injection solutions and suspensions may be prepared from sterile powders, granules and tablets of the kind previously described.

Dry powder compositions for topical delivery to the lung by inhalation may, for example, be presented in capsules and cartridges of for example gelatine, or blisters of for example laminated aluminium foil, for use in an inhaler or insufflator. Powder blend formulations generally contain a powder mix for inhalation of the compound of the invention and a suitable powder base (carrier/diluent/excipient substance) such as mono-, di- or poly-saccharides (e.g. lactose or starch). Use of lactose is preferred.

Spray compositions for topical delivery to the lung by inhalation may for example be formulated as aqueous solutions or suspensions or as aerosols delivered from pressurised packs, such as a metered dose inhaler, with the use of a suitable liquefied propellant. Aerosol compositions suitable for inhalation can be either a suspension or a solution and generally contain the compound of formula (I) optionally in combination with another therapeutically active ingredient and a suitable propellant such as a fluorocarbon or hydrogen-containing chlorofluorocarbon or mixtures thereof, particularly hydrofluoroalkanes, e.g.

dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetra-fluoroethane, especially 1,1,1,2-tetrafluoroethane, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propane or a mixture thereof. Carbon dioxide or other suitable gas may also be used as propellant. The aerosol composition may be excipient free or may optionally contain additional formulation excipients well known in the art such as surfactants e.g. oleic acid or lecithin and cosolvents e.g. ethanol. Pressurised formulations will generally be retained in a canister (e.g. an aluminium canister) closed with a valve (e.g. a metering valve) and fitted into an actuator provided with a mouthpiece.

Medicaments for administration by inhalation desirably have a controlled particle size. The optimum particle size for inhalation into the bronchial system is usually 1-10 μm , preferably 2-5 μm . Particles having a size above 20 μm are generally too large when inhaled to reach the small airways. To achieve these particle sizes the particles of the active ingredient as produced may be size reduced by conventional means e.g. by micronisation. The desired fraction may be separated out by air classification or sieving. Preferably, the particles will be crystalline. When a diluent/excipient such as lactose is employed, generally, the particle size of the excipient will be much greater than the inhaled medicament within the present invention. When the excipient is lactose it will typically be present as milled lactose, wherein not more than 85% of lactose particles will have a MMD of 60-90 μm and not less than 15% will have a MMD of less than 15 μm .

Intranasal sprays may be formulated with aqueous or non-aqueous vehicles with the addition of agents such as thickening agents, buffer salts or acid or alkali to adjust the Ph, isotonicity adjusting agents or anti-oxidants.

Solutions for inhalation by nebulation may be formulated with an aqueous vehicle with the addition of agents such as acid or alkali, buffer salts, isotonicity adjusting agents or antimicrobials. They may be sterilised by filtration or heating in an autoclave, or presented as a non-sterile product.

Formulations for rectal administration may be presented as a suppository with the usual carriers such as cocoa butter or polyethylene glycol.

Formulations for topical administration in the mouth, for example buccally or sublingually, include lozenges comprising the active ingredient in a flavoured basis

such as sucrose and acacia or tragacanth, and pastilles comprising the active ingredient in a basis such as glycerin and glycerine or sucrose and acacia.

It should be understood that in addition to the ingredients particularly mentioned above, the formulations of this invention may include other agents conventional in the art having regard to the type of formulation in question, for example those suitable for oral administration may include flavouring agents.

It is preferred that the composition is formulated for oral administration.

One complication which occurs when formulating a composition comprising both rosiglitazone and donepezil, is that the two drugs have widely different pharmacokinetic characteristics. To obtain the optimum pharmacokinetic profile of rosiglitazone, the drug formulated into an immediate release dosage form is sometimes administered to a subject twice per day. If a modified dosage form is provided such as that described in WO 2005/013935, the drug need only be administered once per day. This document teaches formulations of rosiglitazone which comprise a core which contains two different active compositions, an immediate release formulation and a modified release formulation. The tablet is surrounded by a coating, for example ethyl cellulose, through which holes penetrate, one to the immediate release depot and one to the modified release depot. The arrangement ensures a highly controlled release of rosiglitazone which obtains the optimal pharmacokinetic profile.

Donepezil, on the other hand has different pharmacokinetic characteristics to rosiglitazone and in general it is not necessary to provide a modified release formulation in order to achieve a once a day dosage regime.

This means that any oral formulation containing both rosiglitazone and donepezil should be designed to ensure that acceptable pharmacokinetic profiles are achieved for both drugs, particularly if a once-a-day dosage form is required.

Surprisingly, the present inventors believe that it is possible to produce a similar formulation to that of WO 2005/013935 in which donepezil is included in the immediate release formulation, without substantially affecting the release profile of the rosiglitazone. Such a formulation forms a further aspect of the present invention.

Therefore, in yet another aspect of the present invention, there is provided an oral dosage form comprising:

a first composition comprising rosiglitazone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and donepezil or a pharmaceutically acceptable salt thereof formulated for immediate release on contact with aqueous media; and

a second composition comprising rosiglitazone or a pharmaceutically acceptable salt thereof formulated for modified release on contact with aqueous media.

The term "modified release" means a composition which has been designed to produce a desired pharmacokinetic profile and includes delayed pulsed and sustained release systems, either alone or in any combination. In general, however, the second composition is formulated for sustained release, optionally combined with delayed release.

The oral dosage form may, for example, take the form of a tablet in which the first and second compositions are arranged in two or more separate layers, preferably two layers.

Alternatively, the first and second compositions may be multiparticulates.

Multi-particulates include drug-coated or drug containing non-parell substrates, for example lactose spheres.

When the oral dosage form comprises multiparticulates, those of the first composition will generally be uncoated, or have a non-functional coat, whereas those of the second composition will usually have a functional coat such as an enteric coat. In this embodiment, the first composition may comprise beads which contain or are coated with both rosiglitazone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and donepezil or a pharmaceutically acceptable salt thereof or, alternatively comprise a mixture of beads containing or coated with rosiglitazone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and beads containing or coated with donepezil or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The multiparticulates of this embodiment may be filled into a capsule.

When the immediate release composition is in tablet form, suitable diluents include saccharoses, for example lactose and maltose. More suitably the composition is predominantly lactose, with the optional addition of other formulation aids such as magnesium stearate.

Alternatively, as discussed above, the immediate release composition may be in the form of multiparticles which are uncoated to allow immediate release of the rosiglitazone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and donepezil or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Delayed release is conveniently obtained by use of a gastric resistant formulation such as an enteric formulation, which may comprise multi-particulates, such as multi-particulate spheres, coated with a gastric resistant polymer. Suitable gastric resistant polymers are well known in the art and are listed, for example, in WO 2005/013935. They include polymers such as methacrylates, cellulose acetates, carbomers, polyvinyl acetate phthalate and hydroxypropyl methylcellulose phthalate.

Sustained release provides release of the active agent over a time period of up to 26 hours, suitably 4 to 24 hours, more preferably 12 to 24 hours.

Sustained release is typically provided by use of a sustained release matrix, usually in tablet form, non-disintegrating or eroding matrices.

The sustained release matrix may be a tablet formulation. Suitable non-disintegrating matrix tablet formulations are known in the art and are provided, for example by the incorporation of one or more of methacrylates, cellulose acetates, carbomers and hydroxypropylmethyl cellulose into the tablet.

Alternatively, sustained release can be achieved by the provision of multiparticles (as defined above) coated with semipermeable membranes such as ethylcellulose polymer.

The oral dosage form described above may be coated with an enteric coat and therefore, in yet another aspect of the present invention, there is provided an oral dosage form comprising an erodable core and an erodable coating around the core, wherein the core comprises:

a first composition comprising rosiglitazone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and donepezil or a pharmaceutically acceptable salt thereof formulated for immediate release on contact with aqueous media; and

a second composition comprising rosiglitazone or a pharmaceutically acceptable salt thereof formulated for sustained release on contact with aqueous media.

The erodable coating may further comprise one or more openings extending substantially completely through said coating but not penetrating the core and communicating from the environment of use to the core, wherein release of the rosiglitazone and donepezil from the core occurs substantially through said opening(s) and through erosion of the coating under pre-determined pH conditions.

The core may comprise a single layer of each of the first and second compositions.

It is preferred that the erosion of the coating is pH dependent and may disintegrate partially or wholly, become porous or dissolve on contact with an environmental fluid to allow the fluid to contact the core. Preferably, the erodable coating is an enteric coating, i.e. it has a defined, pre-determined pH threshold at which it dissolves and which is preferably greater than pH 4.5, more preferable pH 4.5 to 8 and most preferably in the range pH 5 to 7. It is also preferred that the enteric coating is non permeable.

Materials and their blends suitable for use as a pH-dependent erodable coating material are well known and are described, for example in WO 2005/013935. Particularly suitable enteric coating materials include those based on methacrylic acid polymers and copolymers such as that sold under the trade mark Eudragit L30.

Typical size openings in the coat are again as described in WO 2005/013935. In general they are in the range of about 0.19 to about 50.3 mm², which corresponds to a circular opening having a diameter in the range of 0.5 mm to 8 mm, preferably 2 mm to 4 mm. The size of the opening(s) will depend on the overall size of the tablet and the desired rate of release. The opening(s) may have any shape but a rounded shape, for example substantially circular or elliptical is generally preferred.

The openings may be formed by methods described in WO 2005/013935, for example by drilling using mechanical bits or laser beams or by punches.

Alternatively, the opening(s) may be formed *in situ* by forming a coating containing pore-forming agents, i.e. material that will dissolve in the stomach to create pores in the coating.

The opening(s) may comprise 0.25 to 70%, more typically 10-70% of the total face area.

The coating may be provided with one, two or more openings and an embodiment with two openings is particularly suitable when the core comprises discrete layers of the first and second compositions. In this case the core and coating may be arranged such that a first opening provides access to the first composition and a second opening provides access to the second composition.

As a protection for the core material, to prevent contamination via the openings before dosing, it may be desirable to provide a conventional seal coating to either the core or the dosage form after formation of the opening(s).

The dosage forms described above should allow the rosiglitazone and donepezil to be released in such a way that the plasma concentration of both agents is maintained at an optimum level over a 24 hour period so that a combined once-a-day dosage form becomes a possibility.

As already described above, the inventors have shown that rosiglitazone is most effective in the treatment of subjects who are not homozygous for APOE4, and in particular subjects who do not carry the APOE4 allele.

Therefore, the uses and methods described above for combinations of rosiglitazone and donepezil apply equally to the specific oral dosage forms of this aspect of the invention.

Although it is preferred that the rosiglitazone and donepezil are co-formulated, alternatively that they may be administered in separate compositions simultaneously or sequentially. Typically when the rosiglitazone and donepezil are not administered at the same time they are administered within such time that they have therapeutically effective plasma levels for an overlapping period. Suitably

when rosiglitazone is administered in a composition not containing donepezil it is formulated for once per day administration. When each active is formulated for once-per-day administration, it would be sufficient that each active is taken daily.

A suitable daily dosage for rosiglitazone (eg as rosiglitazone maleate) will typically be in the range 0.01 mg to 12 mg (for example 2 mg, 4 mg or 8 mg daily). A daily dose of 8 mg or more eg 8mg may be especially suitable. In the context of the application of the present invention to APOE4 heterozygotes, administration of higher doses of rosiglitazone (eg 4mg or more, for example 4mg or 8mg) would seem to be advantageous.

A suitable daily dosage for donepezil (eg as donepezil hydrochloride) will typically be in the range 2-15mg, eg 5mg or 10mg.

Thus suitable dosage forms according to the present invention may contain 2mg, 4mg or 8mg rosiglitazone (eg as rosiglitazone maleate) and 5mg or 10mg donepezil (eg as donepezil hydrochloride).

It will be understood that the combination of medicaments of the invention may find use in prophylaxis as well as (more suitably) in the treatment of subjects suffering from mild cognitive impairment, Alzheimer's disease or other dementias.

The invention will now be further described with reference to the examples and to the drawings in which:

Figure 1 shows the model adjusted ADAS-cog change from baseline in the intent to treat population of Example 2.

Figure 2 shows the model adjusted ADAS-cog change from baseline in the genotyped population of Example 2 by treatment regime and APOE allele status.

Figure 3 shows a plot of model adjusted ADAS-cog change from baseline in the APOE4 heterozygote ("Het") and APOE4 homozygote ("Homo") populations of Example 2.

EXAMPLES

Examples 1 and 2 relate to a formulation containing rosiglitazone maleate and demonstrate that treatment with rosiglitazone is most effective in patients without the APOE4 allele and has the least therapeutic effect in patients who are homozygous for APOE4.

Example 3 relates to a variety of formulations containing rosiglitazone in combination with donepezil.

Example 1 – Preparation of rosiglitazone maleate extended release tablets

Extended release tablets containing 2 mg, 4 mg or 8 mg of the PPAR-gamma agonist rosiglitazone (in the form of the maleate salt) were prepared according to the methods described in WO05/013935 (corresponding to Example 3 therein).

(a) 2 mg rosiglitazone extended release tablet

A core was formed from the following compositions:

Table 2 – 2 mg rosiglitazone tablet first composition (immediate release layer).

Component	Proportion (%w/w)
Rosiglitazone (as maleate salt)	1.99
Lactose	97.48
Yellow iron oxide	0.03
Magnesium stearate	0.5

Table 3 – 2 mg rosiglitazone tablet second composition (modified release layer).

Component	Proportion (%w/w)
Rosiglitazone (as maleate salt)	1.1
HPMC	30.0
Lactose	66.9
Silicon dioxide	0.5
Magnesium stearate	1.5

by compression to form 7 mm normal concave bilayer tablets of 200 mg (50 mg of the immediate release layer and 150 mg of the modified release layer).

The tablet cores were coated with a HPMC-based sub-coat and a polymethacrylate resin soluble at pH 5.5 to a total weight of 217.3 mg.

An opening of diameter 3.0 mm was drilled through the coating in each of the two primary surfaces of the coated cores to expose the surface of the core.

The final tablet contained 2 mg rosiglitazone – 0.75 mg rosiglitazone within the immediate release layer and 1.25 mg rosiglitazone within the modified release layer.

(b) 4 mg rosiglitazone extended release tablet

A core was formed from the following compositions:

Table 4 – 4 mg rosiglitazone tablet first composition (immediate release layer).

Component	Proportion (%w/w)
Rosiglitazone (as maleate salt)	3.98
Lactose	95.49
Yellow iron oxide	0.03
Magnesium stearate	0.5

Table 5 – 4 mg rosiglitazone tablet second composition (modified release layer).

Component	Proportion (%w/w)
Rosiglitazone (as maleate salt)	2.2
HPMC	30.0
Lactose	65.8
Silicon dioxide	0.5
Magnesium stearate	1.5

by compression to form 7 mm normal concave bilayer tablets of 200 mg (50 mg of the immediate release layer and 150 mg of the modified release layer).

The tablet cores were coated with a HPMC-based sub-coat and a polymethacrylate resin soluble at PH 5.5 to a total weight of 217.3 mg.

An opening of diameter 3.0 mm was drilled through the coating in each of the two primary surfaces of the coated cores to expose the surface of the core.

The final tablet contained 4 mg rosiglitazone – 1.5 mg rosiglitazone within the immediate release layer and 2.5 mg rosiglitazone within the modified release layer.

(a) 8 mg rosiglitazone maleate extended release tablet

A core was formed from the following compositions:

Table 6 – 8 mg rosiglitazone tablet first composition (immediate release layer).

Component	Proportion (%w/w)
Rosiglitazone (as maleate salt)	7.95
Lactose	91.52
Yellow iron oxide	0.03
Magnesium stearate	0.5

Table 7 – 8 mg rosiglitazone tablet second composition (modified release layer).

Component	Proportion (%w/w)
Rosiglitazone (as maleate salt)	4.4
HPMC	30.0
Lactose	63.6
Silicon dioxide	0.5
Magnesium stearate	1.5

by compression to form 7 mm normal concave bilayer tablets of 200 mg (50 mg of the immediate release layer and 150 mg of the modified release layer).

The tablet cores were coated with a HPMC-based sub-coat and a polymethacrylate resin soluble at PH 5.5 to a total weight of 217.3 mg.

An opening of diameter 3.0 mm was drilled through the coating in each of the two primary surfaces of the coated cores to expose the surface of the core.

The final tablet contained 8 mg rosiglitazone – 3 mg rosiglitazone within the immediate release layer and 5 mg rosiglitazone within the modified release layer.

Example 2 – The effect of PPAR-gamma agonist (rosiglitazone maleate) treatment on ADAS-cog and CIBIC+ in Alzheimer's patients.

Method

Analysis for the full intent to treat (ITT) population was performed on 511 subjects who were randomly allocated into one of four specific treatment regimes.

Genotyping analysis was performed on 63% (323/511) of the ITT population.

Patient population included Caucasian males and females between 50-85 years of age who had been diagnosed with mild to moderate AD, were not receiving any medications which could adversely prejudice the study (e.g. PPAR-gamma agonists or conventional AD medicaments) or had any other potentially prejudicial ailments (e.g. diabetes or major psychiatric disorders).

Patients received either placebo or one of three dosage levels of extended release rosiglitazone provided once daily (2 mg, 4 mg and 8 mg tablets as described in Example 1). Patients were examined using the cognitive Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-cog; for further information see Rosen WG et al. *Am. J. Psychiatry*. 1984 141:1356-1364) and the Clinician's Interview-Based Impression of Change with caregiver information (CIBIC+; for further information see Knopman DS et al. *Neurology* 1994 44: 2315-2321); and secondary assessments were performed using: the Disability Assessment for Dementia (DAD, for further information see Gelinas L et al. *Am J Occup Ther* 1999 53: 471-81) and the Neuropsychiatric Inventory test (NPI, for further information see Cummings et al (1994) *Neurology* 44, 2308-2314) at the start of the study (baseline) and during the course of the study (after 8, 16 and 24 weeks of treatment).

APOE genotype was determined using the TaqMan PCR-based method of McLeod et al 2001 *infra*.

All statistics reflect last observed assessment carried forward (LOCF) measurements.

Tables 8 and 9 summarise the age and sex details of the genotyped and full ITT populations by treatment regime.

Table 8 – Summary of genotyped population.

		Placebo N=78	Rosiglitazone 2mg N=85	Rosiglitazone 4mg N=80	Rosiglitazone 8mg N=80	Total N=323
Age	Mean (SD)	71.2 (8.94)	70 (8.58)	68.8 (9.56)	70.5 (8.02)	70.1 (8.79)
Sex	Female	51 (65%)	53 (62%)	47 (59%)	54 (68%)	205 (63%)

		Placebo N=78	Rosiglitazone 2mg N=85	Rosiglitazone 4mg N=80	Rosiglitazone 8mg N=80	Total N=323
	Male	27 (35%)	32 (38%)	33 (41%)	26 (33%)	118 (37%)

Table 9 – Summary of full intent to treat population.

		Placebo N=122	Rosiglitazone 2mg N=127	Rosiglitazone 4mg N=130	Rosiglitazone 8mg N=132	Total N=511
Age	Mean (SD)	71.8 (8.23)	70.9 (8.46)	69.7 (8.97)	70.5 (8.47)	70.7 (8.55)
Sex	Female	77 (63%)	71 (56%)	73 (56%)	87 (66%)	308 (60%)
	Male	45 (37%)	56 (44%)	57 (44%)	45 (34%)	203 (40%)

Results

It should be noted that in the case of ADAS-cog higher scores indicate reduced cognitive function. A negative change from baseline over the course of the study therefore shows an improvement and a positive change from baseline shows decline. Similarly a negative treatment difference shows that treatment resulted in improvement relative to placebo and a positive treatment difference shows that treatment resulted in decline relative to placebo.

Higher CIBIC+ scores indicate a greater level of decline with scores below 4 denoting clinical improvement and scores above 4 denoting clinical decline. A negative CIBIC+ treatment difference therefore shows that treatment resulted in an improvement relative to placebo and a positive treatment difference shows that treatment resulted in decline relative to placebo.

ITT population

Table 10 summarises the model adjusted change in ADAS-cog from baseline and CIBIC+ results at the end of the 24 week trial for each of the four treatment regimes

in the ITT population. Figure 1 shows the model adjusted ADAS-cog change from baseline in the ITT population during the course of the study (the analyses included adjustments for effects of baseline score, country, mini mental state examination screening and baseline body mass index).

The ADAS-cog data in Table 10 and Figure 1 support a trend of clinical improvement (i.e. a negative change from baseline) as a result of treatment using the PPAR-gamma agonist rosiglitazone. At all time points there is a net improvement in the analysed population as a whole. However statistical analysis of the effect of rosiglitazone treatment on AD patients indicates that this trend is not statistically significant. The CIBIC+ results did not lead to a distinguishable difference between treatment groups and placebo at 24 weeks.

Table 10 – Summary of model adjusted ADAS-cog change from baseline after 24 weeks by treatment group (LOCF – ITT population).

Variable	Treatment Regime	LSMean (SE)	Treatment Difference (95% confidence limits) Rosi – Placebo	P-value for Treatment Difference
ADAS-cog	Placebo (n=122)	-0.4 (0.55)		
	Rosi 2mg (n=126)	-0.2 (0.54)	0.25 (-1.19, 1.68)	0.74
	Rosi 4mg (n=128)	-0.9 (0.54)	-0.46 (-1.90, 0.97)	0.52
	Rosi 8mg (n=130)	-0.7 (0.53)	-0.27 (-1.70, 1.16)	0.71
CIBIC+	Placebo (n=122)	4.0 (0.10)		
	Rosi 2mg (n=126)	3.8 (0.10)	-0.16 (-0.44, 0.11)	0.23
	Rosi 4mg (n=128)	3.8 (0.10)	-0.16 (-0.43, 0.11)	0.24
	Rosi 8mg (n=130)	3.8 (0.10)	-0.22 (-0.49, 0.05)	0.11

Genotyped population

Table 11 and Table 11a (which reflects the inclusion of 2 additional subjects) indicate the results of APOE4 allele determination in the genotypes population. Treatment regimes were allocated prior to APOE4 allele determination, despite this,

there is generally a good distribution of phenotypes between the various groupings as a result of statistical averaging, although some of the less prevalent phenotypes show some clustering (for example a large proportion of the APOE4 homozygotes are in the 8 mg rosiglitazone treatment group).

Table 11 – Summary of APOE allele status by treatment group.

		Placebo N=78	Rosi 2mg N=85	Rosi 4mg N=80	Rosi 8mg N=80	Total N=323
APOE Genotype	N	78 (100%)	85 (100%)	79 (100%)	78 (100%)	320 (100%)
	4,4	5 (6%)	4 (5%)	6 (8%)	12 (15%)	27 (8%)
	3,4	27 (35%)	31 (37%)	27 (34%)	22 (28%)	107 (33%)
	2,4	3 (4%)	1 (1%)	1 (1%)	2 (3%)	7 (2%)
	3,3	35 (45%)	43 (51%)	37 (47%)	35 (45%)	150 (47%)
	2,3	8 (10%)	6 (7%)	7 (9%)	7 (9%)	28 (9%)
	2,2	0	0	1 (1%)	0	1 (<1%)
APOE4 Copies	2	5 (6%)	4 (5%)	6 (8%)	12 (15%)	27 (8%)
	1	30 (38%)	32 (38%)	28 (35%)	24 (31%)	114 (36%)
	0	43 (55%)	49 (58%)	45 (57%)	42 (54%)	179 (56%)
APOE4 Carriage	Yes	35 (45%)	36 (42%)	34 (43%)	36 (46%)	141 (44%)
	No	43 (55%)	49 (58%)	45 (57%)	42 (54%)	179 (56%)

Table 11a – Summary of APOE allele status by treatment group.

		Placebo N=78	Rosi 2mg N=85	Rosi 4mg N=80	Rosi 8mg N=80	Total N=323
APOE Genotype	N	78 (100%)	85 (100%)	80 (100%)	79* (100%)	322 (100%)
	4,4	5 (6%)	4 (5%)	6 (8%)	12 (15%)	27 (8%)
	3,4	27 (35%)	31 (37%)	28 (35%)	22 (28%)	108 (34%)
	2,4	3 (4%)	1 (1%)	1 (1%)	2 (3%)	7 (2%)
	3,3	35 (45%)	43 (51%)	37 (46%)	36 (46%)	151 (47%)
	2,3	8 (10%)	6 (7%)	7 (9%)	7 (9%)	28 (9%)
	2,2	0	0	1 (1%)	0	1 (<1%)
APOE4 Copies	2	5 (6%)	4 (5%)	6 (8%)	12 (15%)	27 (8%)
	1	30 (38%)	32 (38%)	29 (36%)	24 (30%)	115 (36%)
	0	43 (55%)	49 (58%)	45 (56%)	43 (54%)	180 (56%)

		Placebo N=78	Rosi 2mg N=85	Rosi 4mg N=80	Rosi 8mg N=80	Total N=323
APOE4	Yes	35 (45%)	36 (42%)	35 (44%)	36 (46%)	142 (44%)
Carriage	No	43 (55%)	49 (58%)	45 (56%)	43 (54%)	180 (56%)

* no genotype information available for one subject

A breakdown of the change in ADAS-cog at the end of the 24 week study by APOE allele status and treatment regime is shown in Table 12 below.

A prospectively defined test for interaction between APOE carriage status and ADAS-cog total score change from baseline to week 24 was significant ($P = 0.0194$). Subsequent exploratory testing revealed that APOE4- (those without an APOE4 allele) patients, after 24 weeks, showed a general trend of improvement in cognitive function as a result of treatment with the PPAR-gamma agonist rosiglitazone, there being evidence that this improvement was due to treatment at the highest 8 mg rosiglitazone dosage compared to placebo ($P = 0.027$).

APOE4 heterozygotes (those with a single APOE4 allele) do not show any recognisable trend. Although there is some decline in the group receiving 2 mg rosiglitazone, both the 4 mg and 8 mg dose regimes show little change, and none of the points are individually significant after 24 weeks of treatment.

APOE4 homozygotes (those with two APOE4 alleles) show a relatively large positive change in ADAS-cog scores as a result of rosiglitazone treatment. There was some evidence that this decline was due to treatment at all three dosage levels after 24 weeks of treatment (unadjusted $P < 0.05$), although sample numbers are small. However, the extent of clinical decline as a result of treatment decreases with increasing dosage level. It is not clear whether the clinical decline in the treated group is due to rosiglitazone or due to the natural progression of Alzheimer's disease.

Table 12 – Summary of model-adjusted ADAS-cog change from baseline after 24 weeks by APOE4 allele status and treatment group (PGx ITT population).

APOE4 Copies	Treatment Regime	LSMean (SE)	Treatment Difference (90% confidence limits) Rosi – Placebo	P-value for Treatment Difference
0	Placebo (n=43)	1.01 (0.95)		
	Rosi 2mg (n=49)	-1.38 (0.90)	-2.39 (-4.43, -0.36)	0.053
	Rosi 4mg (n=45)	-1.25 (0.90)	-2.26 (-4.32, -0.20)	0.071
	Rosi 8mg (n=42)	-1.85 (0.94)	-2.86 (-4.98, -0.74)	0.027
1	Placebo (n=30)	-0.57 (1.10)		
	Rosi 2mg (n=32)	2.02 (1.10)	2.59 (0.10, 5.08)	0.087
	Rosi 4mg (n=28)	-0.21 (1.15)	0.36 (-2.18, 2.90)	0.82
	Rosi 8mg (n=24)	-0.34 (1.25)	0.23 (-2.42, 2.87)	0.89
2	Placebo (n=5)	-4.58 (2.70)		
	Rosi 2mg (n=4)	5.67 (2.98)	10.26 (3.64, 16.87)	0.011
	Rosi 4mg (n=6)	3.16 (2.44)	7.75 (1.79, 13.71)	0.033
	Rosi 8mg (n=12)	1.91 (1.73)	6.50 (1.28, 11.71)	0.041

Figure 2 shows a plot of the model adjusted ADAS-cog change from baseline in the analysed population by treatment regime and APOE allele status (carriers of 1 or 2 APOE4 alleles being shown together). Figure 3 shows a plot in which data on the APOE4 heterozygotes (indicated by 'Het E4+') have been separated from data on the APOE4 homozygotes (indicated by 'Homo E4+').

A clear trend of cognitive improvement as a result of rosiglitazone treatment is particularly apparent in the APOE4- individuals. At all time points (8, 16 and 24 weeks) the placebo group shows a continued decline in cognitive function, whereas those treated with 2 mg, 4 mg or 8 mg of the PPAR-gamma agonist show marked improvement.

The situation with respect to APOE4+ individuals is less clear. After 8 weeks of treatment, those receiving placebo show a slight decline in cognitive function, while all those receiving rosiglitazone (2 mg, 4 mg or 8 mg) show slight improvement.

After 16 weeks of treatment those receiving placebo show a continued decline in cognitive function, although treatment with 4 mg and 8 mg shows the same or better clinical status. Treatment with 2 mg rosiglitazone shows a greater decline than the placebo. Finally, after 24 weeks of treatment, a large and surprising improvement in APOE4 carriers receiving placebo is observed. This apparent improvement may have been influenced by a small number of subjects with unexpected and large improvements in ADAS-cog scores. All three rosiglitazone treatment arms finish with a clinical decline, and as a result of the unusual improvement in the placebo arm at this time point, rosiglitazone treatment appears to depict a clinical decline compared to the placebo. It is possible that the clinical decline observed in some APOE4+ groups is due to the natural clinical course of AD.

Figure 3 shows the results for the APOE4 heterozygotes separated from those for the APOE4 homozygotes. Although the number of APOE4 homozygotes is small, it can be seen that whereas all APOE4 homozygotes treated with rosiglitazone experienced a clinical decline, the APOE4 heterozygotes who received the higher doses of rosiglitazone (4, 8 mg) remained close to the baseline for the course of the study.

Similar results were identified using the Disability Assessment for Dementia (DAD) test (Gelinas L et al. *Am J Occup Ther* 1999 53: 471-81). A prospectively defined test for interaction between APOE4 carriage status and DAD scores at week 24 was significant ($P = 0.006$). Subsequent testing demonstrated a pattern of results that is qualitatively similar to that for ADAS-Cog: namely, APOE4- subjects demonstrated improvement on DAD, whereas APOE4+ subjects demonstrated no improvement.

Similar results were identified using the Neuropsychiatric Inventory (NPI) test (Cummings et al (1994) *Neurology* 44, 2308-2314). A prospectively defined test for interaction between APOE4 carriage status and NPI scores at week 24 was significant ($P = 0.086$). Subsequent testing demonstrated a pattern of results that is qualitatively similar to that for ADAS-Cog: namely, APOE4- subjects demonstrated improvement on NPI, whereas APOE4+ subjects demonstrated no improvement.

Table 13 and Table 13a (which is an updated analysis taking into account additional subjects) shows the CIBIC+ results after 24 weeks, separated by APOE4 allele

status and treatment regime. There was no evidence of an interaction between treatment and APOE4 copies, so the differences described below between the subgroups are likely to be due to random error rather than any differential effect.

APOE4- (those without an APOE4 allele) patients all show slight improvement over the 24 week period, with the greatest improvement observed in the group treated with 2 mg of rosiglitazone (unadjusted $P = 0.052$).

APOE4 heterozygotes (those with a single APOE4 allele) show a decline in the group treated with 2 mg of rosiglitazone ($P = 0.056$). Less decline is shown in the group receiving 4 mg of rosiglitazone and a slight improvement is seen in the group receiving 8 mg rosiglitazone (although no comparison came close to significance in the exploratory analysis).

APOE4 homozygotes (those with two APOE4 alleles) all show slight improvement in the CIBIC+ upon treatment for 24 weeks compared to placebo, although the extent of improvement decreased with treatment dosage.

Table 13 – Summary of model adjusted CIBIC+ after 24 weeks by APOE4 allele status and treatment group (PGx ITT population).

APOE4 Copies	Treatment Regime	LSMean (SE)	Treatment Difference (90% confidence limits) Rosi – Placebo	P-value for Treatment Difference
0	Placebo (n=41)	3.95 (0.19)		
	Rosi 2mg (n=45)	3.47 (0.18)	-0.49 (-0.89, -0.08)	0.051
	Rosi 4mg (n=43)	3.76 (0.18)	-0.19 (-0.60, 0.22)	0.44
	Rosi 8mg (n=42)	3.76 (0.18)	-0.19 (-0.61, 0.22)	0.44
1	Placebo (n=28)	3.88 (0.22)		
	Rosi 2mg (n=28)	4.47 (0.23)	0.59 (0.08, 1.11)	0.056
	Rosi 4mg (n=25)	4.11 (0.23)	0.23 (-0.28, 0.74)	0.45
	Rosi 8mg (n=23)	3.68 (0.25)	-0.20 (-0.73, 0.34)	0.54

APOE4 Copies	Treatment Regime	LSMean (SE)	Treatment Difference (90% confidence limits) Rosi – Placebo	P-value for Treatment Difference
2	Placebo (n=5)	4.34 (0.53)		
	Rosi 2mg (n=4)	3.42 (0.58)	-0.92 (-2.20, 0.37)	0.24
	Rosi 4mg (n=6)	3.95 (0.47)	-0.39 (-1.55, 0.77)	0.58
	Rosi 8mg (n=12)	4.27 (0.34)	-0.07 (-1.08, 0.95)	0.91

Table 13a – Summary of model adjusted CIBIC+ after 24 weeks by APOE4 allele status and treatment group (PGx ITT population).

APOE4 Copies	Treatment Regime	LSMean (SE)	Treatment Difference (90% confidence limits) Rosi - Placebo	P-value for Treatment Difference
0	Placebo (n=43)	3.97 (0.18)		
	Rosi 2mg (n=49)	3.51 (0.17)	-0.46 (-0.85, -0.07)	0.052
	Rosi 4mg (n=44)	3.75 (0.17)	-0.22 (-0.62, 0.18)	0.37
	Rosi 8mg (n=43)	3.75 (0.18)	-0.22 (-0.62, 0.19)	0.38
1	Placebo (n=30)	3.92 (0.21)		
	Rosi 2mg (n=31)	4.32 (0.21)	0.39 (-0.09, 0.87)	0.18
	Rosi 4mg (n=29)	3.97 (0.22)	0.04 (-0.44, 0.53)	0.88
	Rosi 8mg (n=23)	3.70 (0.24)	-0.22 (-0.74, 0.29)	0.48
2	Placebo (n=5)	4.38 (0.52)		
	Rosi 2mg (n=4)	3.46 (0.57)	-0.91 (-2.19, 0.36)	0.24
	Rosi 4mg (n=6)	3.93 (0.47)	-0.45 (-1.59, 0.70)	0.52
	Rosi 8mg (n=12)	4.29 (0.33)	-0.09 (-1.09, 0.92)	0.89

APOE4 copies *treatment interaction P-value = 0.21

Discussion

The results of Example 2 show that treatment of AD patients using the PPAR-gamma agonist rosiglitazone leads to a non-statistically significant trend to a general improvement in the ITT population as a whole.

In the population tested, there was evidence of a cognitive improvement (as measured in ADAS-cog) in patients without the APOE4 allele on 8 mg rosiglitazone. The mean change from placebo over 24 weeks in patients without the APOE4 allele on 8 mg rosiglitazone was -2.86, P=0.027.

In the population tested, there was no evidence of on-treatment cognitive improvement (as measured by ADAS-cog) in patients carrying the APOE4 allele. However separation of patients carrying one copy from those carrying two copies of

the APOE4 allele suggests greatest cognitive decline (as measured by ADAS-cog) in patients carrying two copies of the APOE4 allele (which may, however, be due to the natural progression of the disease rather than response to rosiglitazone) with no notable trend (eg possible stabilisation of cognitive function) in patients carrying one copy of the APOE4 allele.

Example 3 – Oral Dosage Forms Containing Rosiglitazone (eg as maleate) and Donepezil (eg as hydrochloride)

Formulation A

Formulation A has a bilayer tablet core comprising an immediate release layer and a modified release layer as shown in Table 14. This tablet is then coated and drilled to form a DiffCORE tablet (in a manner similar to that described in WO2005/013935).

Table 14 : Composition of donepezil/rosiglitazone DiffCORE Formulae

Component	Proportion (% w/w)
<i>Immediate Release Layer</i>	
Rosiglitazone (pfb)	1 to 10 ¹
Donepezil (pfb)	1 to 10 ²
Magnesium Stearate	0.5
Yellow Iron Oxide	0.03
Lactose Monohydrate	to 100
<i>Modified-Release Layer</i>	
Rosiglitazone (pfb)	1 to 10 ¹
Hypromellose 2208	30.0
Silicon Dioxide	0.5
Magnesium Stearate	1.5
Lactose Monohydrate	to 100
NOTES: 1 rosiglitazone quantity as 2mg, 4mg or 8mg per dose (rosiglitazone may suitably be used as rosiglitazone maleate)	

Component	Proportion (% w/w)
NOTES: 2 donepezil quantity as 5mg or 10mg per dose (donepezil may suitably be used as donepezil hydrochloride)	

The tablet cores were coated with a HPMC-based sub-coat and a polymethacrylate resin soluble at pH 5.5.

An opening of diameter 3.0 mm was drilled through the coating in each of the two primary surfaces of the coated cores to expose the surface of the core.

The final tablet contained 2 mg, 4 mg or 8 mg rosiglitazone (0.75 mg, 1.5 mg or 3mg rosiglitazone within the immediate release layer and 1.25 mg, 2.5 mg or 5mg rosiglitazone within the modified release layer respectively) along with either 5mg or 10mg donepezil in the immediate release layer.

Formulation B

Formulation B is an enteric matrix controlled bilayer tablet.

In Table 15 below the donepezil has been incorporated into the immediate release layer of the tablet for the range of possible strength combinations:

Table 15: Composition of donepezil/rosiglitazone Enteric Matrix Tablet Formulae

Component	Proportion (% w/w)
<i>Immediate Release Layer</i>	
Rosiglitazone (pfb)	1 to 10 ¹
Donepezil (pfb)	1 to 10 ²
Magnesium Stearate	0.5
Yellow Iron Oxide	0.03
Lactose Monohydrate	to 100
<i>Modified-Release Layer</i>	
Rosiglitazone (pfb)	1 to 10 ¹
Enteric Polymer	40.0
Polyethylene Glycol	18.0
Magnesium Stearate	1.0
Dicalcium Phosphate	To 100
NOTES: 1 Rosiglitazone quantity as 2mg, 4mg or 8mg per dose (rosiglitazone may suitably be used as rosiglitazone maleate)	
NOTES: 2 Donepezil quantity as 5mg or 10mg per dose (donepezil may suitably be used as donepezil hydrochloride)	

The final tablet contained 2 mg, 4 mg or 8 mg rosiglitazone (0.75 mg, 1.5 mg or 3mg rosiglitazone within the immediate release layer and 1.25 mg, 2.5 mg or 5mg rosiglitazone within the modified release layer respectively) along with either 5mg or 10mg donepezil in the immediate release layer.

Formulation C

Formulation C comprises drug coated pellets filled into capsules. The capsules are filled with a mixture comprised of immediate release rosiglitazone, immediate release donepezil and enteric coated rosiglitazone pellets. The pellet formulation is shown in Table 16:

Table 16: Composition of donepezil/rosiglitazone pellet formulation for capsules

Component	Proportion (% w/w)	
	Rosiglitazone	Donepezil
Immediate Release		
Pellets	IR	IR
Rosiglitazone (pfb)	1 to 10 ¹	-
Donepezil (pfb)	-	1 to 10 ²
Polysorbate 80	1.0	1.0
Clear Hypromellose Based Coat ¹	3.0	3.0
Sugar Spheres (25/30 mesh)	To 100	To 100
NOTES: 1 Rosiglitazone quantity as 2mg, 4mg or 8mg per dose (rosiglitazone may suitably be used as rosiglitazone maleate)		
NOTES: 2 Donepezil quantity as 5mg or 10mg per dose (donepezil may suitably be used as donepezil hydrochloride)		

The rosiglitazone and donepezil immediate release pellets were coated with a HPMC-based sub-coat. A portion of the sub-coated pellets were enteric coated with a polymethacrylate resin soluble at pH 5.5.

The final capsule contained 2 mg, 4 mg or 8 mg rosiglitazone (0.75 mg, 1.5 mg or 3mg rosiglitazone in immediate release pellets and 1.25 mg, 2.5 mg or 5mg rosiglitazone within the modified release pellets respectively) along with either 5mg or 10mg donepezil in immediate release pellets.

All references referred to in this application, including patents and patent applications, are incorporated herein by reference to the fullest extent possible. Throughout the specification and the claims which follow, unless the context requires otherwise, the word 'comprise', and variations such as 'comprises' and 'comprising', will be understood to imply the inclusion of a stated integer, step, group of integers or group of steps but not to the exclusion of any other integer, step, group of integers or group of steps.

CLAIMS

1. A composition comprising rosiglitazone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and donepezil or a pharmaceutically acceptable salt thereof together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.
2. A composition comprising rosiglitazone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and donepezil or a pharmaceutically acceptable salt thereof together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier for use in improving cognitive function in a subject suffering from or susceptible to mild cognitive impairment, Alzheimer's disease or other dementias.
3. A method for improving cognitive function in a subject suffering from or susceptible to mild cognitive impairment, Alzheimer's disease or other dementias, the method comprising administering to the subject a safe and effective amount of a composition comprising rosiglitazone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and donepezil or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
4. The use of a composition comprising rosiglitazone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and donepezil or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the preparation of an agent for improving cognitive function in a subject suffering from or susceptible to mild cognitive impairment, Alzheimer's disease or other dementias.
5. A combination of rosiglitazone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and donepezil or a pharmaceutically acceptable salt thereof for simultaneous, separate or sequential use in improving cognitive function in a subject suffering from or susceptible to mild cognitive impairment, Alzheimer's disease or other dementias.
6. A composition as claimed in claim 2, a method as claimed in claim 3, the use as claimed in claim 4 or a combination as claimed in claim 5, wherein the subject is not homozygous for the APOE4 allele.

7. A composition as claimed in claim 2, a method as claimed in claim 3, the use as claimed in claim 4 or a combination as claimed in claim 5, wherein the subject does not carry the APOE4 allele.
8. A method for improving cognitive function in a subject suffering from or susceptible to MCI, Alzheimer's disease or other dementias, which subject is not homozygous for the APOE4 allele, comprising the steps of:
- i) screening the subject to determine that the subject is not homozygous for the APOE4 allele; and then
 - ii) administering a safe and effective amount of a composition comprising rosiglitazone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and donepezil or a pharmaceutically acceptable salt thereof to said subject.
9. A method as claimed in claim 8, wherein the screening step (i) involves determining that the subject carries a single copy of the APOE4 allele.
10. A method as claimed in claim 8, wherein the screening step (i) involves determining that the subject is APOE4-.
11. A method as claimed in any one of claims 8 to 10, wherein the subject is suffering from or susceptible to MCI (particularly amnesic MCI).
12. A method as claimed in any one of claims 8 to 10, wherein the subject is suffering from or susceptible to Alzheimer's disease.
13. A method of screening a subject suffering from or susceptible to or susceptible to MCI, Alzheimer's disease or other dementias as an aid in predicting the subject's response to administration of a composition comprising rosiglitazone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and donepezil or a pharmaceutically acceptable salt thereof, comprising screening to determine whether the subject carries zero or 1 copy of the APOE4 allele.
14. A method as claimed in claim 13 which includes screening to determine whether the subject is APOE4-.

15. A kit comprising (i) a composition comprising rosiglitazone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and donepezil or a pharmaceutically acceptable salt thereof and (ii) instructions directing administration of the PPAR gamma agonist (typically in the form of a pharmaceutical composition) to a subject who is not homozygous for the APOE4 allele.
16. A composition, method, use, combination or kit as claimed in any one of claims 1 to 15, wherein the rosiglitazone is in the form of rosiglitazone maleate.
17. A composition, method, use, combination or kit as claimed in any one of claims 1 to 15, wherein the donepezil is in the form of donepezil hydrochloride.
18. A composition as claimed in any one of claims 1, 2, 16 or 17 which is formulated for oral, parenteral (including subcutaneous, intradermal, intramuscular, intravenous and intraarticular), inhalation (including fine particle dusts or mists which may be generated by means of various types of metered dose pressurised aerosols, nebulisers or insufflators), transdermal (including via skin patch), rectal and topical (including dermal, buccal, sublingual and intraocular) administration.
19. An oral dosage form comprising:
- a first composition comprising rosiglitazone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and donepezil or a pharmaceutically acceptable salt thereof formulated for immediate release on contact with aqueous media; and
- a second composition comprising rosiglitazone or a pharmaceutically acceptable salt thereof formulated for modified release on contact with aqueous media.
20. An oral dosage form as claimed in claim 19, wherein the first and second compositions are multiparticulates.
21. An oral dosage form as claimed in claim 20 wherein the multiparticulates are drug-coated or drug-containing lactose spheres.

22. An oral dosage form as claimed in claim 20 or claim 21, the multiparticulates comprising the first composition are uncoated and the multiparticulates comprising the second composition have an enteric coat.
23. An oral dosage form as claimed in any one of claims 20 to 22, wherein the multiparticulates are filled into a capsule.
24. An oral dosage form as claimed in claim 19 which takes the form of a tablet in which the first and second compositions are arranged in two or more separate layers.
25. An oral dosage form as claimed in claim 24 wherein the first and second compositions are arranged in two separate layers.
26. An oral dosage form as claimed in claim 24 wherein the immediate release composition includes a saccharose
27. An oral dosage form as claimed in claim 26, wherein the immediate release composition includes lactose and optionally magnesium stearate.
28. An oral dosage form as claimed in any one of claims 19 to 27, wherein the modified release comprises delayed and/or sustained release.
29. An oral dosage form as claimed in any one of claims 24 to 27, wherein the second composition comprises a sustained release composition in tablet formulation.
30. An oral dosage form as claimed in any one of claims 20 to 23, wherein the second composition comprises a sustained release composition in the form of multiparticles coated with a semipermeable membrane.
31. An oral dosage formulation as claimed in any one of claims 19 to 30 which is coated with an enteric coat.
32. An oral dosage formulation comprising an erodable core which comprises an oral dosage formulation as claimed in any one of claims 19 to 30 and an erodable coating around the core, wherein the erodable coating comprises one or

more openings extending substantially completely through said coating but not penetrating the core and communicating from the environment of use to the core, wherein release of the rosiglitazone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and donepezil or a pharmaceutically acceptable salt thereof from the core occurs substantially through said opening(s) and through erosion of the coating under pre-determined pH conditions.

33. An oral dosage formulation as claimed in claim 32, wherein the erosion of the coating is pH dependent.

34. An oral dosage form as claimed in claim 33, wherein the erodable coating is an enteric coating.

35. An oral dosage form as claimed in any one of claims 32 to 34 wherein the openings in the coat are in the range of about 0.19 to about 50.3 mm², which corresponds to a circular opening having a diameter in the range of 0.5 mm to 8 mm.

36. An oral dosage form as claimed in any one of claims 32 to 35, wherein the core comprises discrete layers of the first and second compositions and the coat has two openings arranged such that a first opening provides access to the first composition and a second opening provides access to the second composition.

37. An oral dosage form as claimed in any one of claims 19 to 36 for use in improving cognitive function in a subject suffering from or susceptible to mild cognitive impairment, Alzheimer's disease or other dementias.

38. A method for improving cognitive function in a subject suffering from or susceptible to mild cognitive impairment, Alzheimer's disease or other dementias, the method comprising administering to the subject an oral dosage form as claimed in any one of claims 19 to 36.

39. A method as claimed in claim 38, wherein the subject is not homozygous for the APOE4 allele.

40. A method as claimed in claim 38, wherein the subject does not carry the APOE4 allele.

41. A method for improving cognitive function in a subject suffering from or susceptible to MCI, Alzheimer's disease or other dementias, which subject is not homozygous for the APOE4 allele, comprising the steps of:

- i) screening the subject to determine that the subject is not homozygous for the APOE4 allele; and then
- ii) administering an oral dosage form as claimed in any one of claims 19 to 36 to said subject.

42. A method as claimed in claim 41, wherein the screening step (i) involves determining that the subject carries a single copy of the APOE4 allele.

43. A method as claimed in claim 41, wherein the screening step (i) involves determining that the subject is APOE4-.

44. A method as claimed in any one of claims 38 to 43, wherein the subject is suffering from or susceptible to MCI (particularly amnesic MCI).

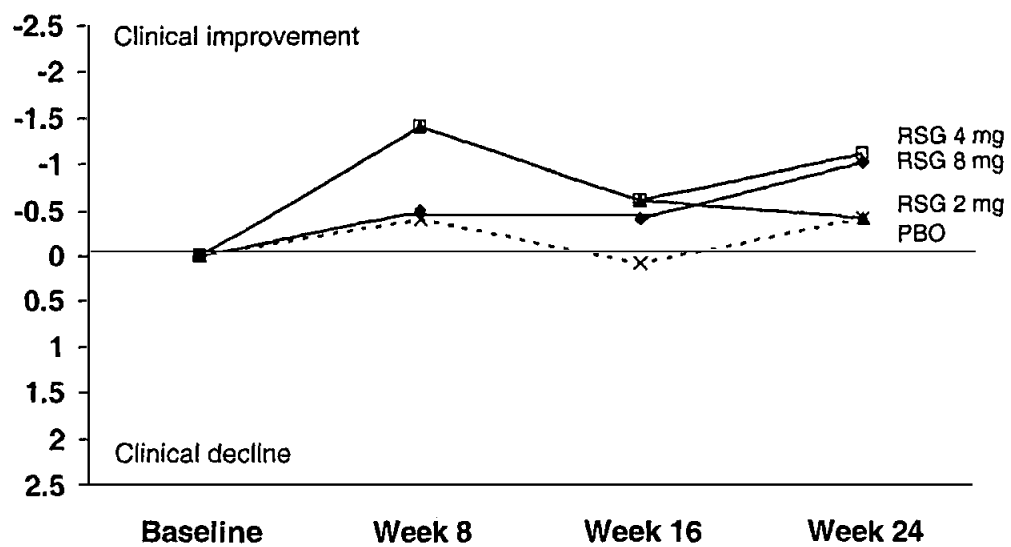
45. A method as claimed in any one of claims 38 to 43, wherein the subject is suffering from or susceptible to Alzheimer's disease.

46. An oral dosage form as claimed in any one of claims 19 to 36, wherein the rosiglitazone is in the form of rosiglitazone maleate.

47. An oral dosage form as claimed in any one of claims 19 to 36, wherein the donepezil is in the form of donepezil hydrochloride.

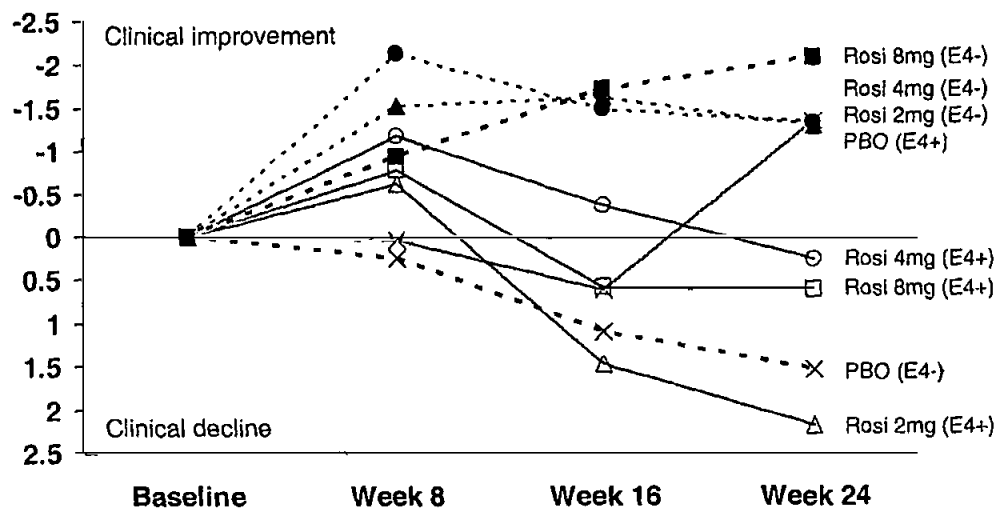
1/3

Figure 1



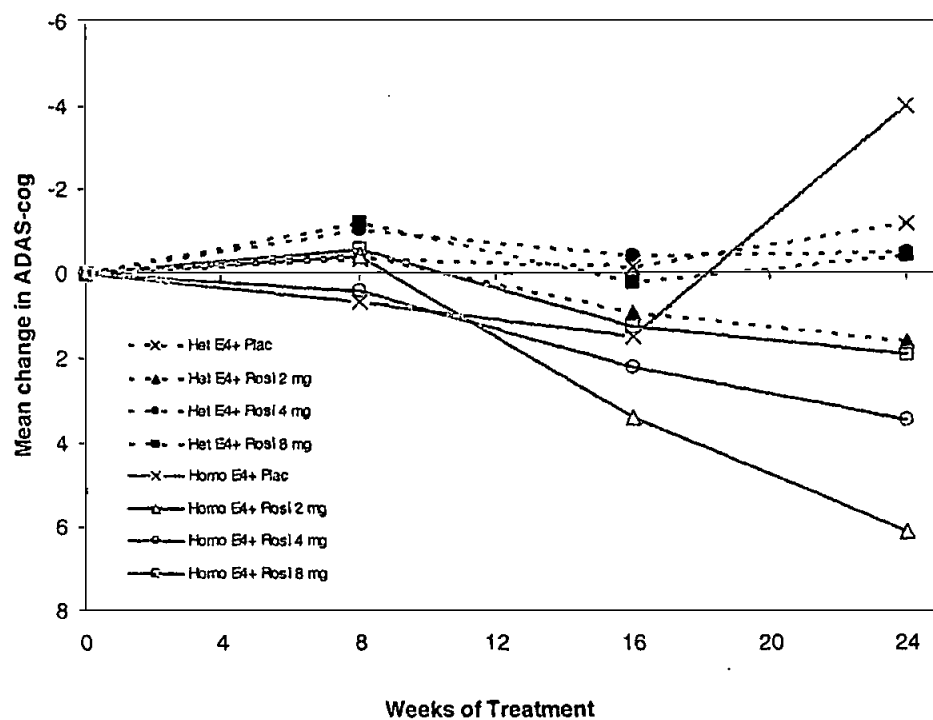
2/3

Figure 2



3/3

Figure 3



From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
AVAILABILITY OF THE PUBLICATION
OF THE INTERNATIONAL APPLICATION

To:

SIEBURTH, Kathryn, L.
GlaxoSmithKline
Corporate Intellectual Property, UW2220
709 Swedeland Road, P.O. Box 1539
King Of Prussia, PA 19406-0939
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year)

05 April 2007 (05.04.2007)

Applicant's or agent's file reference

PU61629-1

IMPORTANT NOTICE

International application No.

PCT/US2006/036597

International filing date (day/month/year)

20 September 2006 (20.09.2006)

Priority date (day/month/year)

22 September 2005 (22.09.2005)

Applicant

SB PHARMCO PUERTO RICO INC. et al

The applicant is hereby notified that the International Bureau:

has published the above-indicated international application on 05 April 2007 (05.04.2007) under
No. WO 2007/038112has republished the above-indicated international application on under
No. WOFor an explanation as to the reason for this republication of the international application, reference is made to INID codes (15), (48)
or (88) (as the case may be) on the front page of the published international application.A copy of the international application is available for viewing and downloading on WIPO's website at the following address:
<http://www.wipo.int/pctdb> (under "Query" enter the PCT or WO number).The applicant may also request a paper copy of the published international application from the International Bureau by submitting a written
request to PatentScope@wipo.int or to the address provided below.The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Philippe Becamel

Facsimile No. +41 22 338 82 70

e-mail: pt12.pct@wipo.int

62

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION RELATING TO DECLARATION MADE UNDER PCT RULE 4.17

(PCT Rules 26ter and 48.2(a)(x)
and Administrative Instructions, Section 419)

To:

SIEBURTH, Kathryn, L.
GlaxoSmithKline
Corporate Intellectual Property, UW2220
709 Swedeland Road, P.O. Box 1539
King Of Prussia, PA 19406-0939
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 19 December 2006 (19.12.2006)	
Applicant's or agent's file reference PU61629-1	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2006/036597	International filing date (day/month/year) 20 September 2006 (20.09.2006)
Applicant SB PHARMCO PUERTO RICO INC. et al	

- The applicant is hereby notified of the following regarding the declaration indicated below in respect of
SB PHARMCO PUERTO RICO INC. :
 - ☐ declaration as to the identity of the inventor (Rules 4.17(i) and 51bis.1(a)(i) and Section 211)
 - ☒ declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for or be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii) and Section 212)
 - ☒ declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim priority of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii) and Section 213)
 - ☐ declaration of inventorship (for the purposes of the designation of the United States of America) (Rules 4.17(iv) and 51bis.1(a)(iv) and Section 214)
 - ☐ declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty (Rules 4.17(v) and 51bis.1(a)(v) and Section 215)
- ☒ Addition or correction of the declaration within the time limit under Rule 26ter.1.
The added or corrected declaration was received on 06 December 2006 (06.12.2006) , which was within the time limit under Rule 26ter.1.
Any declaration referred to under items 1(i) to (v), whether or not the declaration complies with Rule 4.17, will be published as part of the international application pursuant to Rule 48.2(a)(x).
- ☐ Failure to add or correct the declaration within the time limit under Rule 26ter.1.
The declaration was received on which was after the expiration of the time limit under Rule 26ter.1; therefore, that declaration, as added or corrected, referred to under items 1(i) to (v) will not be published as part of the international application, and any signed declaration referred to under item 1(iv) is attached. Such declaration should be submitted by the applicant directly to the designated Office(s) concerned.
- The applicant's attention is drawn to Rule 51bis.2 which provides that the designated Office shall not, unless it may reasonably doubt the veracity of the declaration concerned, require any document or evidence relating to the subject matter of any declaration complying with Rule 4.17(i) to (iv) which is contained in the request or submitted to the International Bureau or directly to the designated Office. Note, however, that Rule 51bis.2 may not apply in respect of certain States. For further information, see Notes to the request form, Box No. VIII.
- A copy of this notification is being sent to the receiving Office and the International Searching Authority.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Vuagniaux Eric
Facsimile No. +41 22 338 82 70	Facsimile No. +41 22 338 70 90 Telephone No. +41 22 338 97 68

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION RELATING TO DECLARATION MADE UNDER PCT RULE 4.17

(PCT Rules 26ter and 48.2(a)(x)
and Administrative Instructions, Section 419)

To:

SIEBIRTH, Kathryn, L.
GlaxoSmithKline
Corporate Intellectual Property, UW2220
709 Swedeland Road, P.O. Box 1539
King Of Prussia, PA 19406-0939
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 19 December 2006 (19.12.2006)	
Applicant's or agent's file reference PU61629-1	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2006/036597	International filing date (day/month/year) 20 September 2006 (20.09.2006)
Applicant SB PHARMCO PUERTO RICO INC. et al	

- The applicant is hereby notified of the following regarding the declaration indicated below in respect of ROSES, Allen, D. @ :
 - ☐ declaration as to the identity of the inventor (Rules 4.17(i) and 51bis.1(a)(i) and Section 211)
 - ☐ declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for or be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii) and Section 212)
 - ☐ declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim priority of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii) and Section 213)
 - ☒ declaration of inventorship (for the purposes of the designation of the United States of America) (Rules 4.17(iv) and 51bis.1(a)(iv) and Section 214)
 - ☐ declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty (Rules 4.17(v) and 51bis.1(a)(v) and Section 215)
- ☒ **Addition or correction of the declaration within the time limit under Rule 26ter.1.**
 The added or corrected declaration was received on 06 December 2006 (06.12.2006) , which was within the time limit under Rule 26ter.1.
 Any declaration referred to under items 1(i) to (v), whether or not the declaration complies with Rule 4.17, will be published as part of the international application pursuant to Rule 48.2(a)(x).
- ☐ **Failure to add or correct the declaration within the time limit under Rule 26ter.1.**
 The declaration was received on which was after the expiration of the time limit under Rule 26ter.1; therefore, that declaration, as added or corrected, referred to under items 1(i) to (v) will not be published as part of the international application, and any signed declaration referred to under item 1(iv) is attached. Such declaration should be submitted by the applicant directly to the designated Office(s) concerned.
- The applicant's attention is drawn to Rule 51bis.2 which provides that the designated Office shall not, unless it may reasonably doubt the veracity of the declaration concerned, require any document or evidence relating to the subject matter of any declaration complying with Rule 4.17(i) to (iv) which is contained in the request or submitted to the International Bureau or directly to the designated Office. Note, however, that Rule 51bis.2 may not apply in respect of certain States. For further information, see Notes to the request form, Box No. VIII.
- A copy of this notification is being sent to the receiving Office and the International Searching Authority.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Vuagniaux Eric, Facsimile No. +41 22 338 70 90 Telephone No. +41 22 338 97 68
---	---

**COMBINACION DE ROSIGLITAZONA Y DONEPEZIL PARA MEJORAR LA
FUNCION COGNITIVA**

MEMORIA DESCRIPTIVA

5

La presente invención se refiere a una composición, a su uso en el tratamiento o prevención del deterioro cognitivo leve, de la enfermedad de Alzheimer u otras demencias y a métodos de tratamiento o prevención usando la composición. En particular, la invención se refiere a una composición que
10 comprende un inhibidor de colinesterasa, especialmente donepezil, junto con un agonista de PPAR- γ , especialmente rosiglitazona.

La enfermedad de Alzheimer (EA, o AD por sus siglas en inglés) fue descrita por primera vez en 1907 por el psiquiatra bávaro Alois Alzheimer. Es una enfermedad debilitante, progresiva, y es la causa más habitual de
15 demencia. Los síntomas típicos incluyen deterioro de la memoria, función cognitiva alterada, cambios conductuales (que incluyen la paranoia, alucinaciones, pérdida de inhibiciones) y declive de la función del lenguaje. Patológicamente, la AD se ha caracterizado tradicionalmente por la presencia de dos tipos bien definidos de lesión cerebral - placas neuríticas (a veces
20 llamadas placas seniles) y marañas neurofibrilares.

Las placas neuríticas son depósitos extracelulares de proteína β amiloide ($A\beta$), típicamente en forma de filamentos, que tienen una sección transversal de aproximadamente 10 a 150 μm y están asociadas con lesiones

axonales y dendríticas. A β se forma por la escisión de la proteína precursora de amiloide (APP) por una serie de secretasas. A β 40, un péptido de 40 aminoácidos, es la forma de A β producida normalmente y con la mayor abundancia por las células, sin embargo, gran cantidad de la A β encontrada
5 dentro de las placas neuríticas contiene 42 aminoácidos (A β 42). A β 42 es significativamente más hidrófoba que A β 40, y, por lo tanto, es más propensa a formar agregados, aunque también la A β 40 está localizada en las placas. Se cree que las placas neuríticas se desarrollan a lo largo de un periodo sustancial de tiempo (de meses a años). Se sabe que los depósitos de
10 amiloide en forma de placas se dan antes de la aparición de síntomas clínicos, aunque la correlación entre la extensión del depósito de amiloide y el deterioro cognitivo sigue siendo un punto de contención.

Las marañas neurofibrilares suelen encontrarse dentro del citoplasma perinuclear de las neuronas de enfermos de AD. Las marañas se
15 forman a partir de pares de filamentos que están enrollados formando hélices. Se ha demostrado que estos filamentos altamente insolubles están compuestos de proteína tau asociada a los microtúbulos, en un estado anormalmente hiperfosforilado. Hay alguna prueba de que la formación de marañas es una respuesta de las neuronas a la acumulación gradual de A β .

20 Aunque la AD clínicamente típica se puede heredar de una manera dominante autosómica, la mayoría de los casos de la enfermedad (aproximadamente 90%) se considera que son esporádicos. Estas dos formas de la enfermedad son muy similares fenotípicamente, salvo que la AD familiar,

más rara, generalmente se presenta de forma mucho más precoz que la AD esporádica (a menudo conocida como AD de inicio tardío o, por sus siglas en inglés, LOAD). Esta similitud fenotípica general sugiere que la formación que caracteriza el mecanismo subyacente a las formas dominantes autosómicas (tales como las mutaciones en APP y los genes de presenilina 1 y 2) tiene relevancia para la forma esporádica de AD de inicio tardío. En general, la AD familiar se asocia con un aumento de la producción de A β , mientras que la AD esporádica puede ser el resultado de la depuración defectuosa de la producción regular de A β .

Se han identificado numerosos factores que contribuyen a la AD esporádica, entre los que se incluyen: la edad, los niveles bajos de colesterol, la hipertensión arterial sistólica, las concentraciones elevadas de glucosa, las concentraciones elevadas de insulina, la tolerancia anómala a la glucosa y la presencia de un alelo e4 de Apolipoproteína E (Kuusisto J et al. BMJ 1997 315:1045-1049).

Para más información sobre AD, véase, en general: Selkoe D Physiol. Rev. 2001 81(2):741-766; Watson G et al. CNS Drugs 2003 17(1):27-45.

El deterioro cognitivo débil (MCI, por sus siglas en inglés) es una condición en la que los individuos tienen un leve deterioro de la función cognitiva que es detectable a partir de su nivel basal pre-mórbido y, sin embargo, no es lo suficientemente intenso como para cumplir los criterios diagnósticos de la AD. El MCI, propiamente dicho, se puede considerar como

un estado de transición entre la función cognitiva normal en un individuo que envejece normalmente, y la función cognitiva anómala en la demencia. El MCI se puede subdividir en categorías en función de los tipos de déficits cognitivos que se detecten. Un déficit de memoria solo, tipifica un MCI amnésico; mientras que otros tipos de MCI implican déficits en dominios cognitivos múltiples incluyendo la memoria, o déficits en un solo dominio no relacionado con la memoria. La velocidad de progresión del MCI amnésico a AD fluctúa en el intervalo de 10 - 20% al año según se ha sido medido en estudios de grupo (para más información, véase Petersen et al. Arch Neurol 2001 58: 1985-1992).

Otras demencias que igualmente dan origen a déficits cognitivos incluyen demencia vascular, demencia por cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal y demencia asociada con la enfermedad de Parkinson.

Las apolipoproteínas son glicoproteínas que se han asociado al desarrollo del cerebro, a la sinaptogénesis y a la respuesta a la lesión neuronal. La apolipoproteína E (ApoE) es un componente proteico de las lipoproteínas del plasma. Hay tres isoformas principales de ApoE (a saber, ApoE2, ApoE3 y ApoE4), que son productos de tres alelos en un sólo locus génico. Por lo tanto, los individuos pueden ser homocigóticos (APOE2/2, APOE3/3 o APOE4/4) o heterocigóticos (APOE2/3, APOE2/4 o APOE3/4). El alelo más común es APOE3, con una frecuencia de alelo en la población caucásica de aproximadamente 0.78 (Bales KR et al. Mol. Interventions 2002 2: 363-375), y el genotipo más común es APOE3/3.

La secuencia de aminoácidos de las tres isoformas presenta una variación sólo ligera, que se resume en la cuadro 1 siguiente.

CUADRO 1

5 **Variación en la secuencia de aminoácidos en las isoformas de**
apolipoproteína

	ApoE2	ApoE3	ApoE4
Residuo 112	Cisteína	Cisteína	Arginina
Residuo 158	Cisteína	Arginina	Arginina

10 Se conoce desde hace algún tiempo una asociación entre el
porte de un alelo APOE4 y el riesgo de desarrollar AD y está bien
documentada en la bibliografía (Strittmatter WJ et al. PNAS 1993 90: 1977-
1981; Roses AD Ann Rev Med 1996 47: 387-400). Sin embargo, la
genotipificación de APOE sola no es un ensayo diagnóstico suficiente para
15 AD, ya que la presencia del alelo e4 es un factor de susceptibilidad y no causa
la enfermedad (Mayeux R et al. New Engl. J. Med. 1998 338:506-511).

Se ha observado que el riesgo ajustado a la edad de AD en
individuos que tienen dos alelos APOE4 está por encima de tres veces el de
los individuos que tienen sólo un alelo APOE4, que, a su vez, es casi tres
20 veces el de los individuos que no tienen un alelo APOE4 (Corder et al.
Science 1993 261(5123):921-3; Kuusisto J et al. BMJ 1994 309:636-638). En
relación con otros enfermos de AD, los que son homocigóticos para APOE4
muestran una edad de inicio más precoz, una carga más alta de amiloide y

niveles más bajos de acetilcolina. La frecuencia del alelo APOE4 varía entre grupos étnicos y se ha encontrado que tiene un valor de aproximadamente 0.15 en la población caucásica, pero es hasta 0.4 en enfermos de AD (Saunders et al. Neurology 1993 43(8): 1467-72).

- 5 Se ha sugerido que APOE2, el más raro de los tres alelos comunes, tiene un efecto protector en relación con el alelo más común, el APOE3, presentando por lo general un inicio más tardío los individuos que tienen un alelo APOE2 que aquellos que no lo tienen (Corder et al. Nature Genetics 1994 7(2):180-4; Bales KR et al. Mol Interventions 2002 2: 363-375).
- 10 Se ha encontrado que la frecuencia del alelo APOE2 es aproximadamente 0.07 en la población caucásica. Hay datos más recientes que indican que el estado de APOE4 no tiene ninguna relación con la velocidad de progresión una vez que están presentes los síntomas de una posible AD.

- El metabolismo de la glucosa tiene una importancia crítica en la
- 15 función de las células dentro del sistema nervioso central. En enfermos de AD se han demostrado disminuciones en el metabolismo cerebral de la glucosa que son regionalmente específicas (Reiman EM et al. New Eng J Med 1996 334: 752-758; Alexander, GE et al. Am J Psychiatry 2002 159:738-745), tanto en LOAD como en AD familiar (Small GW et al., PNAS 2000 97: 6037-6042).

- 20 La disminución en el metabolismo cerebral de la glucosa en pacientes de riesgo de AD se ha vinculado al estado de APOE, ya que el modelo regionalmente específico de disminución del metabolismo cerebral de la glucosa se puede detectar muchos años antes de la edad predicha de inicio

de los síntomas clínicos, en individuos que portan uno o dos alelos APOE4 (Reiman EM et al. New Eng J Med 1996 334: 752-758; Rossor M et al., Annals NY Acad Sci 1996 772:49-56; Small GW et al., PNAS 2000 97: 6037-6042).

La insulina también tiene una importancia crítica en el metabolismo central y periférico de la energía. La insulina plasmática, secretada por células β pancreáticas, sirve para regular los niveles de glucosa en sangre durante los periodos de ingesta y ayuno, siendo los transportadores de la glucosa sensibles a la insulina los que controlan la velocidad de captación de glucosa en los tejidos sensibles a la insulina. La elevación del nivel de glucosa en sangre tiene como resultado la liberación de insulina, mientras que el descenso del nivel de glucosa en sangre da como resultado la liberación de hormonas contra-reguladoras que incrementan la producción de glucosa por el hígado. La diabetes de tipo II es resultado de una capacidad reducida de la insulina para estimular la captación de glucosa e inhibir la producción de glucosa hepática (lo que se conoce como resistencia a la insulina) y de una respuesta secretora de insulina que es insuficiente para compensar la resistencia a la insulina.

La insulina es transportada a través de la barrera hematoencefálica por un proceso de transporte mediado por receptores. Los niveles periféricos de insulina tienden a estar correlacionados con los niveles en el sistema nervioso central (SNC, o CNS por sus siglas en inglés), es decir, el aumento en la insulina periférica da como resultado un aumento en la insulina CNS. Hay pruebas que sugieren que la insulina tiene alguna

implicación en la función normal de la memoria y que los trastornos en el metabolismo periférico de la insulina, tales como la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia, pueden tener una influencia negativa sobre la memoria. Los incrementos en la utilización de la glucosa promovidos por la insulina
5 pueden conducir a la producción glicolítica de acetil-CoA, el substrato clave en la síntesis del neurotransmisor acetilcolina. La disminución de los niveles de acetilcolina es una característica clave de la AD.

El receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR-gamma) es un miembro huérfano de la superfamilia de receptores
10 esteroideos/tiroideos/retinoideos de los factores de transcripción activados por ligandos. PPAR-gamma pertenece a una subfamilia de PPARs estrechamente relacionados, codificados por genes independientes (Dreyer C et. al. Cell 1992 68:879-887; Schmidt A et al. Mol. Endocrinol. 1992 6:1634-1641; Zhu et al. J. Biol. Chem. 1993 268:26817-26820; Kliewer SA et al. Proc. Nat. Acad. Sci.
15 USA 1994 91:7355-7359). Se han aislado tres PPARs en mamíferos y se han denominado PPAR-alfa, PPAR-gamma y PPAR-delta (también conocido como NUC-1). Estos PPARs regulan la expresión de genes objetivo por unión a elementos de la secuencia de ADN denominados elementos de respuesta a PPAR (PPRE). Hasta la fecha se han identificado los PPRES como
20 intensificadores de cierto número de genes que codifican proteínas que regulan el metabolismo de los lípidos, lo que sugiere que los PPARs desempeñan un papel pivotante en la cascada de señalización adipogénica y en la homeostasis de los lípidos (Keller H et al. Trends Endocrin. Met. 1993

4:291-296).

El documento de patente europea 306228 describe una clase de agonistas de PPAR que son derivados de tiazolidinadiona para uso como sensibilizadores a la insulina en el tratamiento de la diabetes mellitus de Tipo

5 II. Estos compuestos tienen actividad anti-hiperglucémica. Un compuesto preferido allí descrito se conoce por el nombre químico 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona y ha recibido el nombre genérico de rosiglitazona. Las sales de este compuesto, incluida la sal maleato, están descritas en el documento de patente WO94/05659. Las Solicitudes de

10 Patentes Europeas, Números de Publicación: 0008203, 0139421, 0032128, 0428312, 0489663, 0155845, 0257781, 0208420, 0177353, 0319189, 0332331, 0332332, 0528734, 0508740; las Solicitudes de Patentes Internacionales, Números de Publicación 92/18501, 93/02079, 93/22445 y las Patentes de Estados Unidos Números 5104888 y 5478852, también describen

15 determinadas tiazolidinadionas agonistas de PPAR-gamma. Los compuestos específicos que se pueden mencionar incluyen 5-[4-[2-(5-etil-2-piridil)etoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona (también conocida como pioglitazona), 5-[4-[(1-metilciclohexil)metoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona (también conocida como ciglitazona), 5-[[4-[(3,4-dihidro-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-

20 benzopiran-2-il)metoxi]fenil]metil]-2,4-tiazolidinadiona (también conocida como troglitazona) y 5-[(2-bencil-2,3-dihidrobenzopiran)-5-ilmetil]tiazolidina-2,4-diona (también conocida como englitazona).

La patente de E.U.A. 6,294,580 (cuya descripción se incorpora

aquí como referencia) describe una serie de compuestos agonistas de PPAR gamma que no son de la clase tiazolidinadiónica sino que, en lugar de ello, son derivados O- y N-sustituídos de tirosina que, sin embargo, son eficaces como sensibilizadores a la insulina en el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo II. Uno de estos compuestos tiene el nombre químico N-(2-benzoilfenil)-O-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)etil]-L-tirosina (también conocido como ácido 2(S)-(2-Benzoil-fenilamino)-3-{4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}-propiónico, o por el nombre genérico farglitazar).

Un conjunto de pruebas clínicas sugiere que durante la AD, está presente un deterioro del metabolismo cerebral de la glucosa, y en los portadores de APOE-4 antes del inicio clínico de los síntomas de AD (Reiman EM et al. New Eng J Med 1996 334: 752-758; Rossor M et al., Annals NY Acad Sci 1996 772:49-56; Small GW et al., PNAS 2000 97: 6037-6042).

La convergencia de pruebas clínicas y epidemiológicas también sugiere que el riesgo de desarrollar AD puede verse influenciado por la resistencia a la insulina. Sin embargo, la naturaleza exacta de la relación entre la resistencia a la insulina y la AD es compleja y actualmente no se entiende del todo.

Se ha demostrado que la hiperinsulinemia es un factor de riesgo para AD. En un estudio, los autores llegaron a la conclusión de que era independiente del genotipo de APOE (Kuusisto J et al. BMJ 1997 315:1045-1049), en el que individuos hiperinsulinémicos de edad avanzada sin alelo APOE4 (APOE4-) tenían una prevalencia de AD de 7.5% en individuos

hiperinsulinémicos, comparada con 1.4% en individuos normoinsulinémicos; si bien los individuos hiperinsulinémicos de edad avanzada con un alelo APOE4 (APOE4+) tenían una prevalencia de AD de 7.0%, comparada con el 7.1% en individuos normoinsulinémicos. Otros estudios han indicado un vínculo entre el genotipo de APOE y la resistencia a la insulina (Watson G et al. CNS Drugs 2003 17(1):27-45).

Por ejemplo, pacientes que no eran homocigóticos para el alelo APOE4 tienen anomalías en el metabolismo de la insulina (concretamente altos niveles de insulina en plasma), lo que sugiere un posible factor en el desarrollo de AD en estos pacientes, mientras que quienes eran homocigóticos para el alelo APOE4 demostraron niveles periféricos normales de insulina. Ambos grupos demostraron niveles reducidos de insulina en el fluido cerebroespinal comparados con individuos sin AD (Craft S et al. Neurology 1998 50:164-168). Más aún, pacientes sin ningún alelo APOE4 tienen velocidades reducidas de eliminación de glucosa mediada por insulina respecto de los que son APOE4+ (Craft S et al. Neuroendocrinology 1999 70:146-152).

Es bien aceptado que la señalización colinérgica normal es una necesidad para la función correcta de los procesos mentales tales como la memoria. Un amplio conjunto de pruebas indica que los enfermos de AD tienen anomalías en la señalización colinérgica, cuya medida guarda relación con el nivel de deterioro cognitivo. Como sucede con muchos aspectos de AD, no se entiende del todo la búsqueda del vínculo entre la progresión de la

enfermedad y la disfunción colinérgica observada. Hasta la fecha, no ha sido probado que el uso de agonistas para receptores muscarínicos o nicotínicos de acetilcolinato tenga un valor clínico, aunque diversos inhibidores de colinesterasa han demostrado suficiente eficacia con un grado aceptable de efectos adversos para ser autorizados para uso en el tratamiento de AD, entre los que se incluyen tacrina (Cognex™), galantamina (Reminyl/Radazyne™), rivastigamina (Exelon™) y donepezil (Aricept™). Si se desea más información, véase, por ejemplo, Terry AV et al. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2003 306(3):821-827.

10 En un estudio publicado recientemente que investiga el uso de donepezil en individuos con deterioro cognitivo leve (un estado de transición entre el envejecimiento normal y la AD precoz), se demostró que donepezil reducía la velocidad a la que los pacientes desarrollaban AD durante los doce primeros meses de administración, aunque en tres años no hubo ninguna separación entre grupos. Adicionalmente, el efecto beneficioso observado en los 12 primeros meses fue seguido después de un deterioro más agudo en los 24 meses siguientes. Aunque no se observó ninguna diferencia significativa en el intento general de tratar la población después de tres años en comparación con el placebo, los pacientes que eran portadores de una o dos copias de un alelo APOE4 tenían un riesgo reducido de progresar a AD en comparación con el placebo (Petersen R et al. New Engl. J. Med. 2005 352:2379-2387).

Anteriormente se ha propuesto el uso de sensibilizadores a la

insulina en el tratamiento de AD. La solicitud de patente internacional WO98/39967 describe un método para el tratamiento o la prevención de AD mediante administración de un agente que reduce los niveles de insulina en suero, tal como una tiazolidinadiona. La solicitud de patente internacional

5 WO99/25346 describe un método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad mediada por apoptosis, como son los trastornos neurodegenerativos, incluida la AD, por administración de un inhibidor de apoptosis, por ejemplo un agente sensibilizador de insulina tal como rosiglitazona. La solicitud de patente internacional WO98/32190 describe un

10 método para el tratamiento o la prevención de AD mediante administración de un agonista de PPAR-gamma, tal como las tiazolidinadionas pioglitazona y rosiglitazona. La solicitud de patente internacional WO00/35437 describe métodos de mejora de la función mental en individuos que sufren una disminución de la función mental, mediante administración de agentes

15 sensibilizadores de insulina, tales como las tiazolidinadionas pioglitazona y rosiglitazona.

Aunque se han sugerido tanto agonistas de PPAR- γ tales como rosiglitazona, como inhibidores de colinesterasa tales como donepezil para uso en el tratamiento del deterioro cognitivo leve y de la enfermedad de

20 Alzheimer, en la técnica anterior no hay ninguna indicación de que puedan usarse en combinación.

Por lo tanto, en un primer aspecto de la invención se proporciona una composición que comprende rosiglitazona o una sal farmacéuticamente

aceptable de la misma y donepezil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Se sobreentiende que el diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable puede ser una mezcla de sustancias, es decir, una combinación de
5 uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

El documento WO03/061648 se refiere al uso de un inhibidor de acetilcolinesterasa tal como donepezil para reducir la resistencia a la insulina y para el tratamiento de la diabetes de tipo II. El documento enseña que otros fármacos usados en el tratamiento de la diabetes pueden combinarse con el
10 inhibidor de acetilcolinesterasa y estos otros fármacos incluyen insulina y análogos de insulina; fármacos para la diabetes de tipo II tales como sulfonilureas, biguanidas, inhibidores de la alfa-glucosidasa, tiazolidinonas y meglitinidas; inhibidores de fosfodiesterasa; agonistas colinérgicos; donadores de óxido nítrico; antioxidantes; y compuestos que aumentan los niveles de
15 glutatión. Aunque la rosiglitazona es uno de los fármacos identificados de la larga lista, no hay ninguna sugerencia de que una combinación de un inhibidor de acetilcolinesterasa con rosiglitazona sea más favorable que una combinación con uno de los otros numerosos fármacos de las listas proporcionadas. No hay ningún ejemplo de ningún inhibidor de
20 acetilcolinesterasa en combinación con otro fármaco.

El documento WO2005/074917 se refiere a un método de tratamiento de diabetes mellitus o de afecciones asociadas con la diabetes, tales como deterioro cognitivo, usando un compuesto de tipo fenserina tal

como donepezil, galantamina o tacrina. El documento enseña que el compuesto de tipo fenserina puede usarse en combinación con un agente hipoglucemiante tal como una sulfonilurea, meglitinida, biguanida, tiazolidinadiona o un inhibidor de α -glucosidasa. De nuevo, no hay ningún ejemplo de un compuesto de tipo fenserina en combinación con otro fármaco ni tampoco ninguna sugerencia de que la rosiglitazona sea de más utilidad que cualquiera de los otros agentes hipoglucemiantes sugeridos.

A diferencia de lo que ocurría en la técnica anterior, la composición de la presente invención no pretende utilizarse para el tratamiento de la diabetes, sino para mejorar la función cognitiva en un individuo que padece o que es susceptible a deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer u otras demencias.

Por lo tanto, la invención además proporciona una composición que comprende rosiglitazona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y donepezil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, para uso en la mejora de la función cognitiva en un individuo que padece o que es susceptible a deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer u otras demencias.

Además, se proporciona un método para mejorar la función cognitiva en un individuo que padece o que es susceptible a deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer u otras demencias, comprendiendo el método administrar al individuo una cantidad segura y eficaz de una

composición que comprende rosiglitazona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y donepezil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la invención además proporciona el uso de una
5 composición que comprende rosiglitazona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y donepezil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un agente para mejorar la función cognitiva en un individuo que padece o que es susceptible a deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer u otras demencias.

10 Un aspecto adicional de la invención proporciona una combinación de rosiglitazona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y donepezil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso simultáneo, separado o secuencial para mejorar la función cognitiva en un individuo que padece o que es susceptible a deterioro cognitivo leve,
15 enfermedad de Alzheimer u otras demencias. Un aspecto relacionado proporciona un método para mejorar la función cognitiva en un individuo que padece o que es susceptible a deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer u otras demencias, que comprende administrar a dicho individuo rosiglitazona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y donepezil
20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso simultáneo, separado o secuencial en combinación. Un aspecto relacionado proporciona el uso de rosiglitazona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y donepezil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación

de un medicamento para uso simultáneo, separado o secuencial en combinación para mejorar la función cognitiva en un individuo que padece o que es susceptible a deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer u otras demencias.

- 5 Ha habido informes contradictorios en relación con el efecto del alelo APOE4 sobre el tratamiento del deterioro cognitivo leve, la enfermedad de Alzheimer u otras demencias con inhibidores de colinesterasa. Poirier et al (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.(1995), 92, 12260-12264) enseñan que cuando se tratan con tacrina pacientes con AD, 83% de los pacientes no portadores
- 10 de APOE4 mostraron una mejora de la función cognitiva, mientras que 60% de los portadores de APOE4 no mostraron cambios o empeoraron después de 30 semanas.

Sin embargo, Greenberg et al (Arch. Neurol., (2000), 57, 94-99) declaran que no podían confirmar una asociación entre el alelo APOE4 y la

15 falta de respuesta a la terapia con donepezil y Winblad et al (Neurology (2001), 57, 489-495) enseñan que el genotipo de APOE no afectaba a la respuesta beneficiosa al tratamiento con donepezil.

Antes de la primera fecha de prioridad de esta solicitud de patente, no ha habido ninguna prueba definitiva que demuestre que el uso de

20 agonistas de PPAR-gamma tales como rosiglitazona para mejorar la función cognitiva en individuos que padecen o que son susceptibles a MCI, AD u otras demencias es beneficioso únicamente para los individuos que no son homocigóticos para el alelo APOE4 y proporciona el máximo beneficio a los

pacientes que no son portadores del alelo APOE4.

Sin embargo, los inventores ahora han demostrado que el agonista de PPAR- γ rosiglitazona es significativamente más eficaz para el tratamiento de pacientes que no son homocigóticos para el alelo APOE4 y
5 presenta la máxima eficacia en el tratamiento de pacientes que no llevan el alelo APOE4.

Por lo tanto, la composición de la presente invención puede proporcionar el máximo beneficio a pacientes que no son homocigóticos para el alelo APOE4 y, en los aspectos de la invención descritos anteriormente, se
10 prefiere que previamente se haya determinado que el individuo no es homocigótico para el alelo APOE4. Por ejemplo, se puede haber determinado previamente que el individuo es APOE4-.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método para mejorar la función cognitiva en un individuo que
15 padece o que es susceptible a MCI, enfermedad de Alzheimer u otras demencias, sin que el individuo sea homocigótico para el alelo APOE4, que comprende las etapas de:

- i) investigar al individuo para determinar que el individuo no sea homocigótico para el alelo APOE4; y después
- 20 ii) administrar una cantidad segura y eficaz de una composición que comprende rosiglitazona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y donepezil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a dicho individuo.

El método de investigación (i) puede implicar la determinación de si el individuo tiene un alelo APOE2 o un alelo APOE3.

En una modalidad de la invención, la etapa de investigación (i) implica determinar que el individuo porta una sola copia del alelo APOE4. Por ejemplo, se puede determinar que el individuo es APOE3/APOE4.

En una modalidad más preferida de la invención, la etapa de investigación (i) implica determinar que el individuo es APOE4- (es decir, no porta el alelo APOE4). Por ejemplo, se puede determinar que el individuo es APOE3/APOE3 o APOE2/APOE3.

Por ejemplo, el individuo puede padecer o ser susceptible a (por ejemplo, puede padecer) MCI o AD. En una modalidad de la invención, el individuo padece MCI (particularmente MCI amnésico). En otra modalidad de la invención, el individuo sufre enfermedad de Alzheimer. En otra modalidad de la invención, el individuo es susceptible a MCI (particularmente MCI amnésico). En otra modalidad de la invención, el individuo es susceptible a la enfermedad de Alzheimer. En modalidades adicionales, el individuo padece o es susceptible a otras demencias tales como demencia vascular, demencia por cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal o demencia asociada con la enfermedad de Parkinson.

De acuerdo con la presente invención, también se proporciona un método de investigación de un individuo que padece o es susceptible a MCI, enfermedad de Alzheimer u otras demencias como ayuda para predecir la respuesta del individuo a la administración de una composición que

comprende rosiglitazona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y donepezil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende la investigación para determinar si el individuo no lleva ninguna copia o lleva una copia del alelo APOE4.

- 5 En particular, el método puede incluir la investigación para determinar si el individuo es APOE4-.

También se proporciona un equipo que comprende (i) una composición que comprende rosiglitazona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y donepezil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (ii) instrucciones sobre la administración del agonista de PPAR gamma (típicamente en forma de una composición farmacéutica) a un individuo que no es homocigótico para el alelo APOE4 (por ejemplo, un individuo que, según se ha determinado previamente, no es homocigótico para el alelo APOE4). Por ejemplo, las instrucciones dirigen la administración de las composiciones a un individuo que padece o es susceptible a MCI, enfermedad de Alzheimer u otras demencias que no es homocigótico para el alelo APOE4. De acuerdo con un aspecto particular de la invención, el individuo es APOE4- (por ejemplo, se ha determinado previamente que el individuo no tiene ninguna copia del alelo APOE4).

- 20 Un equipo opcionalmente puede contener uno o más reactivos para determinar si un individuo tiene cero, uno o dos alelos APOE4. Estos reactivos típicamente pueden seleccionarse entre el grupo compuesto por una sonda, un iniciador, un anticuerpo o una combinación de los mismos.

Alternativamente, en los aspectos anteriores de la invención, el individuo puede portar, o se puede determinar o determinar previamente que porta, una sola copia del alelo APOE4. Por ejemplo, se puede determinar o determinar previamente que el individuo es APOE3/APOE4.

5 Como se muestra en los ejemplos presentados a continuación, los inventores han descubierto que, inesperadamente, el agonista de PPAR- γ rosiglitazona produce una mejora clínicamente relevante en la función cognitiva con respecto al placebo en individuos con enfermedad de Alzheimer de leve a moderada que no llevan el alelo APOE4. Los resultados sugieren
10 que los pacientes que portan una copia del alelo APOE4 experimentan una estabilización en la función cognitiva (es decir, ni mejora significativa ni declive) por el tratamiento con rosiglitazona. Los resultados sugieren que los pacientes que son homocigóticos para el alelo APOE4 pueden experimentar un declive clínico por el tratamiento con rosiglitazona, aunque no está claro
15 que el declive sea el resultado del tratamiento o no, o que se deba a la progresión natural de la enfermedad.

 Sin limitación por la teoría, los autores de la invención han intentado racionalizarla. De acuerdo con una teoría, las diferencias entre las secuencias de aminoácidos de las isoformas dan como resultado una
20 diferencia en el plegamiento de sus proteínas. En particular, ApoE2 y ApoE3 se caracterizan por la presencia de Cys en posición 112 y Arg en posición 61. ApoE4 se caracteriza por la presencia de Arg en posición 112 y Arg en posición 61. Los residuos 61 y 112 interaccionan en la proteína plegada y

como Arg está cargado positivamente y Cys está cargado negativamente, el plegamiento de la proteína ApoE2 y ApoE3 es más fuerte en esta región que el plegamiento de la proteína ApoE4. Aunque todas las isoformas de ApoE experimentan degradación intracelular, se cree que debido a las diferencias conformacionales entre las isoformas, ApoE4 experimenta la degradación a una velocidad más rápida. Los fragmentos producidos por la degradación tienen sitios para la fijación de lípidos y receptores que, en concierto, causan toxicidad mitocondrial. El sitio para la fijación de lípidos del fragmento ApoE4 parece ser un fijador de lípidos más ávido que los fragmentos ApoE2 o ApoE3. Por lo tanto, el fragmento ApoE4 se fija a la mitocondria y la desorganiza en mayor medida que los fragmentos ApoE2 y ApoE3; esta desorganización también afecta al transporte mitocondrial del soma a la sinapsis. Esta desorganización también puede hacer que la mitocondria sea menos susceptible a un creciente sustrato de glucosa o lactato, que es una consecuencia del tratamiento con agonistas de PPAR- γ . Cabría esperar que el efecto para individuos con 2 copias del alelo APOE4 fuera mayor que para los que tienen una copia, y mayor para los individuos con una copia del alelo APOE4 que para los que no portan ninguna copia.

La predeterminación de si el individuo porta cero, una o dos copias del alelo APOE4 puede ser llevada a cabo, por ejemplo, por los métodos de investigación de APOE4 descritos aquí.

En una modalidad de la invención, el individuo sufrirá diabetes de tipo II. En otra modalidad de la invención, el individuo no sufrirá diabetes de

tipo II.

Los procedimientos para la investigación de diagnóstico de individuos para determinar la presencia o ausencia del alelo APOE4 están bien documentados en la bibliografía y están dentro de las capacidades de un especialista en la técnica.

La ausencia del alelo APOE4 se puede determinar directamente, por un resultado negativo en los ensayos que indican la presencia del alelo, o indirectamente, por ejemplo por resultados positivos en ensayos que indican la presencia de los alelos APOE2 y APOE3 (excluyendo con ello la posibilidad de que esté presente un alelo APOE4).

La metodología de la investigación puede basarse en varias estrategias tales como métodos de enfoque isoeléctrico, métodos inmunológicos, métodos inmunoquímicos o métodos de secuenciación (ya sea de la proteína ApoE misma o de los ácidos nucleicos que la codifican). Los métodos específicos incluyen métodos basados en PCR utilizando enzimas que reconocen fragmentos de restricción o iniciadores TaqMan.

Los métodos inmunológicos implican la detección de las isoformas de ApoE por el uso de anticuerpos específicos para cada isoforma. Sin embargo, los métodos inmunológicos de detección pueden estar impedidos por problemas con la reactividad cruzada de los anticuerpos, que puede tener un impacto sobre la confiabilidad de los resultados.

Los métodos inmunoquímicos incluyen los descritos en la solicitud de Patente Internacional WO04/09155 (relacionada con las patentes

concedidas EP0625212, JP03265577 y US5508167), que describe métodos para la detección de la presencia o ausencia de ApoE4 para la diagnosis de AD. Los métodos para detectar la presencia o ausencia de ApoE4 descritos en WO94/09155 también se pueden usar en la práctica de la presente invención. Brevemente, una muestra del individuo (p.ej., una muestra de sangre) se pone en contacto con un soporte sólido diseñado para reaccionar específicamente con grupos sulfhidrilo. Después se separa la muestra líquida del soporte sólido y se ensaya en busca de la presencia de ApoE por el uso de un anticuerpo apropiado. La presencia de ApoE4 en la muestra separada indica que el individuo es un portador del alelo APOE4. A diferencia de ApoE2 y ApoE3, la proteína ApoE4 no contiene ningún residuo cisteína y, por lo tanto, no reacciona con el soporte sólido ni queda inmovilizada sobre él. La presencia de ApoE no fijada en la muestra líquida después de pasar sobre el soporte sólido indica que el individuo es ApoE4+; la ausencia de inmunorreactividad de ApoE en la muestra líquida después de pasar sobre el soporte sólido indica que el individuo es ApoE4-. Las cuestiones con la especificidad de anticuerpos son anuladas por esta estrategia, ya que no requiere la diferenciación inmunológica de las isoformas de ApoE.

Las estrategias de secuenciación implican el aislamiento y la purificación de, o bien la proteína ApoE, o el ADN que codifica ApoE del individuo, la determinación de la secuencia de aminoácidos o ADN por medios convencionales, y la comparación de los resultados con secuencias conocidas de aminoácidos o ADN para los diferentes alelos.

El método preferido de determinación del genotipo de APOE implica usar métodos basados en PCR - principalmente PCR de una porción del gen APOE seguida de digestión con enzimas de restricción que reconocen las sustituciones de ADN que distinguen los alelos y electroforesis en gel, o lo
5 más actual, usando PCR a tiempo real TaqMan. Concretamente, la genotipificación de APOE se puede realizar usando un protocolo Taqman establecido, un sistema de detección de fluorescencia que se basa en un ensayo de 5'-nucleasa con sondas fluorogénicas específicas de cada alelo. Estas sondas sólo fluorescen cuando están unidas al molde. Este método se
10 describe en Macleod et al. *Eur J Clinical Investigation* 2001 31(7): 570-3. Los productos comerciales para determinar el genotipo de APOE están disponibles en LabCorp y Athena Diagnostics.

La mejora en la función cognitiva de un paciente se puede determinar por uno o más métodos establecidos, por ejemplo ADAS-cog y/o
15 CIBIC+ y/o el método DAD (cuyos detalles se describen en alguna parte de esta memoria, y las referencias asociadas se incorporan aquí íntegramente como referencia). El método preferido es ADAS-cog. Adecuadamente la mejora en ADAS-cog es al menos 1 punto, especialmente al menos 2 puntos a lo largo de un período de tratamiento de 24 semanas.

20 Otro método posible es el Ensayo de Recuerdo Selectivo de Buschke (Grober E et al. *Neurology* 1988 38:900-903).

Por "mejora en la función cognitiva" se entiende una mejora en el tratamiento cognitivo con tratamiento farmacológico con el paso del tiempo

respecto de un individuo no tratado. Debido a que los pacientes con demencia (por ejemplo, AD) típicamente van perdiendo función cognitiva con el tiempo, una "mejora en la función cognitiva" abarca una ralentización o detenimiento en esa pérdida así como una mejora absoluta. Como se indica en el ejemplo

- 5 2, una mejora absoluta en la función cognitiva parece ser el resultado de los métodos preferidos de realizar la invención.

Será evidente para los especialistas en la técnica que la rosiglitazona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el donepezil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden
10 presentarse en forma de solvatos farmacéuticamente aceptables.

Los solvatos adecuados incluyen los hidratos.

Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de rosiglitazona y donepezil incluyen las formadas con ácidos o bases tanto orgánicos como inorgánicos.

- 15 Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas formadas a partir de ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, cítrico, tartárico, fosfórico, láctico, pirúvico, acético, trifluoroacético, trifenilacético, sulfámico, sulfanílico, succínico, oxálico, fumárico, maleico, málico, glutámico, aspártico, oxaloacético, metansulfónico, etansulfónico,
20 arilsulfónico (por ejemplo, p-toluensulfónico, bencensulfónico, naftalensulfónico o naftalendisulfónico), salicílico, glutárico, glucónico, tricarbalílico, cinámico, cinámico sustituido (por ejemplo, cinámico sustituido con fenilo, metilo, metoxi o halo, incluyendo ácido 4-metil y 4-metoxicinámico),

ascórbico, oleico, naftoico, hidroxinaftoico (por ejemplo, 1- o 3-hidroxi-2-naftoico), naftalenacrílico (por ejemplo naftalen-2-acrílico), benzoico, 4-metoxibenzoico, 2- o 4-hidroxibenzoico, 4-clorobenzoico, 4-fenilbenzoico, bencenacrílico (por ejemplo, 1-4-bencendiacrílico) e isetiónico.

5 Las sales de bases farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como aquellas de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como aquellas de calcio y magnesio y sales con bases orgánicas tales como diciclohexilamina y N-metil-D-glucamina.

10 Se prefiere particularmente que, independientemente o en combinación, la rosiglitazona esté en forma de maleato de rosiglitazona y el donepezil esté en forma de clorhidrato de donepezil.

El donepezil y sus sales también pueden existir en varias formas polimórficas, y en la presente invención puede usarse cualquiera de estas
15 formas.

Las formulaciones adecuadas incluyen las destinadas para administración oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa e intraarticular), inhalación (incluyendo polvos o neblinas de partículas finas que pueden generarse por medio de diversos
20 tipos de aerosoles, nebulizadores o insufladores dosificadores presurizados), transdérmica (por ejemplo, por medio de un parche cutáneo), rectal y tópica (incluyendo dérmica, bucal, sublingual e intraocular), aunque la vía más adecuada puede depender, por ejemplo, del estado del destinatario. Las

formulaciones pueden presentarse convenientemente en una forma de dosificación unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en las técnicas farmacéuticas. Todos los métodos incluyen la etapa de poner en contacto el ingrediente activo con el vehículo que constituye uno
5 o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan poniendo en contacto íntimo y uniforme el ingrediente activo con vehículos líquidos o con vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si es necesario, dando forma al producto para convertirlo en la formulación deseada.

10 Las formulaciones de uso en la presente invención adecuadas para la administración oral se pueden presentar como unidades discretas, tales como cápsulas, trociscos o comprimidos, conteniendo cada una de ellas una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como polvo o gránulos; como solución o suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o
15 como emulsión líquida de aceite en agua o emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo también se puede presentar como bolo, electuario o pasta.

Un comprimido se puede preparar por prensado o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos de
20 prensado también se pueden preparar prensando en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma suelta tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden fabricar

moldeando una mezcla de polvo del compuesto humedecido con un diluyente líquido inerte en una máquina adecuada. Los comprimidos opcionalmente pueden recubrirse o marcarse y pueden formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada o una liberación sostenida del ingrediente activo contenido en los mismos.

Las formulaciones para la administración por vía parenteral incluyen soluciones para inyección esterilizadas acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, reguladores de pH, agentes bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del destinatario pretendido; y suspensiones esterilizadas, acuosas y no acuosas, que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Se pueden presentar las formulaciones en envases de dosis unitaria o en envases multidosis, por ejemplo ampollitas cerradas y frascos y se pueden conservar en estado liofilizado, que requiera sólo la adición de vehículo líquido estéril, por ejemplo solución salina o agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones extemporáneas para inyección se pueden preparar a partir de polvos, gránulos, y comprimidos estériles del tipo descrito previamente.

Las composiciones en polvo seco para la administración tópica al pulmón mediante inhalación pueden presentarse, por ejemplo, en cápsulas y cartuchos, por ejemplo de gelatina, o en blísteres, por ejemplo de aluminio en láminas, para utilizar en un inhalador o insuflador. Las formulaciones de mezcla en polvo generalmente contienen una mezcla en polvo para inhalación

del compuesto de la invención y una base de polvo adecuada (sustancia de vehículo/diluyente/excipiente) tal como mono, di o polisacáridos (por ejemplo, lactosa o almidón). Se prefiere el uso de lactosa.

Las composiciones en atomización para administración tópica al pulmón por inhalación pueden formularse, por ejemplo, como soluciones o suspensiones acuosas o como aerosoles administrados desde envases presurizados, como un inhalador de dosis medidas, con el uso de un propelente licuado adecuado. Las composiciones en aerosol adecuadas para inhalación pueden ser una suspensión o una solución y en general contienen el compuesto de fórmula (I) opcionalmente en combinación con otro ingrediente terapéuticamente activo y un propelente adecuado tal como un fluorocarbono o clorofluorocarbono que contiene hidrógeno o sus mezclas, particularmente hidrofluoroalcanos, por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetra-fluoroetano, especialmente 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano o sus mezclas. También se puede usar dióxido de carbono u otro gas adecuado como propelente. La composición de aerosol puede estar libre de excipientes u opcionalmente puede contener excipientes de formulación adicionales conocidos en la técnica, tales como tensioactivos, por ejemplo ácido oleico o lecitina y cosolventes, p. ej. etanol. Las formulaciones presurizadas en general se retendrán en un recipiente (p. ej., un recipiente de aluminio) cerrado con una válvula (p. ej., una válvula dosificadora) y colocada en un accionador provisto con una boquilla.

Los medicamentos para la administración por inhalación convenientemente tienen un tamaño de partículas controlado. El tamaño óptimo de partícula para inhalación en el sistema bronquial es habitualmente 1-10 μm , preferiblemente 2-5 μm . Las partículas con un tamaño superior a 20 μm son en general demasiado grandes cuando se inhalan para alcanzar los bronquios. Para conseguir estos tamaños de partículas, las partículas del ingrediente activo según se producen pueden reducir su tamaño por medios convencionales, por ejemplo, por micronización. La fracción deseada puede separarse por clasificación con ayuda de aire o tamizado. Preferiblemente, las partículas serán cristalinas. En la presente invención, cuando se emplea un diluyente/excipiente tal como lactosa, en general, el tamaño de partículas del excipiente será mucho mayor que el del medicamento inhalado. Cuando el excipiente sea lactosa, estará típicamente presente como lactosa molida, en la que más de 85% de las partículas de lactosa tendrán un MMD de 60-90 μm y no menos de 15% tendrán un MMD inferior a 15 μm .

Las pulverizaciones intranasales pueden formularse con vehículos acuosos o no acuosos con la adición de agentes tales como agentes espesantes, sales reguladoras de pH o ácido o álcali para ajustar el pH, agentes para ajustar la isotonicidad o antioxidantes.

Las soluciones para inhalación por nebulización se pueden formular con un vehículo acuoso con la adición de agentes ácidos o alcalinos, sales reguladoras de pH, agentes que ajustan la isotonicidad o antimicrobianos. Se pueden esterilizar por filtración o calentando en un

autoclave, o presentarse como un producto no estéril.

Las formulaciones para administración rectal se pueden presentar como un supositorio con los vehículos habituales tales como manteca de cacao o polietilenglicol.

5 Las formulaciones para administración tópica en la boca, por ejemplo, por vía bucal o sublingual incluyen grageas que comprenden el ingrediente activo en una base aromatizada tal como sacarosa y goma arábica o tragacanto, y pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base tal como glicerina y glicerina o sacarosa y goma arábica.

10 Se ha de entender que además de los ingredientes mencionados anteriormente de forma particular, las formulaciones de esta invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica que guarden relación con el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, los adecuados para la administración oral pueden incluir agentes saporíferos.

15 Se prefiere que la composición se formule para administración oral.

Una complicación que se produce cuando se formula una composición que comprende tanto rosiglitazona como donepezil, es que los dos fármacos tienen características farmacocinéticas muy diferentes. Para
20 obtener el perfil farmacocinético óptimo de rosiglitazona, el fármaco formulado en una forma de dosificación de liberación inmediata algunas veces se administra a un individuo dos veces al día. Si se proporciona una forma de dosificación modificada tal como la descrita en el documento WO

2005/013935, el fármaco sólo necesita administrarse una vez al día. Este documento enseña formulaciones de rosiglitazona que comprenden un núcleo que contiene dos composiciones activas diferentes, una formulación de liberación inmediata y una formulación de liberación modificada. El comprimido está rodeado por un recubrimiento, por ejemplo etil celulosa, atravesado por orificios, comunicando uno de ellos con el depósito de liberación inmediata y otro con el depósito de liberación modificada. La disposición asegura una liberación muy controlada de rosiglitazona que consigue el perfil farmacocinético óptimo.

10 El donepezil, por otra parte, tiene características farmacocinéticas diferentes a las de la rosiglitazona y, en general, no es necesario proporcionar una formulación de liberación modificada para conseguir un régimen de dosificación de una vez al día.

Esto significa que cualquier formulación oral que contenga tanto rosiglitazona como donepezil debe diseñarse para asegurar que se consiguen perfiles farmacocinéticos aceptables de los dos fármacos, particularmente si se requiere una forma de dosificación de una vez al día.

Sorprendentemente, los presentes inventores creen que es posible producir una formulación similar a la del documento WO 2005/013935 en la que el donepezil se incluye en la formulación de liberación inmediata, sin afectar sustancialmente al perfil de liberación de la rosiglitazona. Esta formulación constituye un aspecto adicional de la presente invención.

Por lo tanto, en otro aspecto de la presente invención, se

proporciona una forma de dosificación oral que comprende:

una primera composición que comprende rosiglitazona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y donepezil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo formulada para liberación inmediata

5 tras el contacto con medios acuosos; y

una segunda composición que comprende rosiglitazona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma formulada para liberación modificada tras el contacto con medios acuosos.

La expresión "liberación modificada" significa una composición
10 que se ha diseñado para producir un perfil farmacocinético deseado e incluye sistemas de liberación retardada, por pulsos y sostenida, solos o en cualquier combinación. Sin embargo, en general, la segunda composición se formula para liberación sostenida, opcionalmente combinada con liberación retardada.

La forma de dosificación oral puede tomar la forma, por ejemplo,
15 de un comprimido en el que la primera y la segunda composiciones se disponen en dos o más capas separadas, preferiblemente dos capas.

Como alternativa, la primera y la segunda composiciones pueden estar compuestas por múltiples partículas.

Las formulaciones en forma de múltiples partículas incluyen
20 substratos granulados recubiertos de fármaco y que contienen fármaco, por ejemplo, esferas de lactosa.

Cuando la forma de dosificación oral comprende múltiples partículas, las de la primera composición generalmente estarán sin recubrir o

tendrán un recubrimiento no funcional, mientras que las de la segunda composición normalmente tendrán un recubrimiento funcional tal como un recubrimiento entérico. En esta modalidad, la primera composición puede comprender perlas, conteniendo o estando recubierta cada una con
5 rosiglitazona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y donepezil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o, como alternativa, comprende una mezcla de perlas que contienen o están recubiertas con rosiglitazona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y perlas que contienen o están recubiertas con donepezil o una sal farmacéuticamente
10 aceptable del mismo. Las formulaciones en forma de múltiples partículas de esta modalidad pueden introducirse en una cápsula.

Cuando la composición de liberación inmediata está en forma de comprimido, los diluyentes adecuados incluyen sacarosas, por ejemplo lactosa y maltosa. Más convenientemente, la composición es
15 predominantemente lactosa, con la adición opcional de otros coadyuvantes de formulación tales como estearato de magnesio.

Como alternativa, como se ha descrito anteriormente, la composición de liberación inmediata puede estar en forma de múltiples partículas que están sin recubrir para permitir la liberación inmediata de la
20 rosiglitazona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y donepezil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La liberación retardada convenientemente se consigue por medio del uso de una formulación resistente al jugo gástrico tal como una

formulación entérica, que puede comprender múltiples partículas, tal como múltiples partículas en forma de esferas, recubiertas con un polímero resistente al jugo gástrico. Los polímeros resistentes al jugo gástrico adecuados son bien conocidos en la técnica y se indican, por ejemplo, en el documento WO 2005/013935. Incluyen polímeros tales como metacrilatos, acetatos de celulosa, carbómeros, acetato de ftalato de polivinilo y ftalato de hidroxipropil metilcelulosa.

La liberación sostenida proporciona la liberación del agente activo a lo largo de un periodo de tiempo de hasta 26 horas, convenientemente de 4 a 24 horas, más preferiblemente de 12 a 24 horas.

La liberación sostenida típicamente se proporciona por medio del uso de una matriz de liberación sostenida, normalmente en forma de comprimidos, matrices que no se disgregan o matrices que se erosionan.

La matriz de liberación sostenida puede ser una formulación de comprimidos. Las formulaciones de comprimidos de matriz que no se disgregan adecuadas se conocen en la técnica y se proporcionan, por ejemplo, por la incorporación de uno o más de metacrilatos, acetatos de celulosa, carbómeros e hidroxipropilmetil celulosa en el comprimido.

Como alternativa, la liberación sostenida puede conseguirse proporcionando formulaciones de múltiples partículas (como se ha definido anteriormente) recubiertas con membranas semipermeables tales como polímero de etilcelulosa.

La forma de dosificación oral descrita anteriormente puede

100

recubrirse con un recubrimiento entérico y, por lo tanto, en otro aspecto de la presente invención, se proporciona una forma de dosificación oral que comprende un núcleo erosionable y un recubrimiento erosionable alrededor del núcleo, donde el núcleo comprende:

5 una primera composición que comprende rosiglitazona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y donepezil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo formulada para liberación inmediata tras el contacto con medios acuosos; y

 una segunda composición que comprende rosiglitazona o una
10 sal farmacéuticamente aceptable de la misma formulada para liberación sostenida tras el contacto con medios acuosos.

 El recubrimiento erosionable puede comprender además una o más aberturas que se extienden de forma sustancialmente completa por dicho recubrimiento pero no atraviesan el núcleo y comunican el medio de uso con
15 el núcleo, donde la liberación de la rosiglitazona y el donepezil del núcleo tiene lugar sustancialmente a través de dicha abertura o aberturas y por medio de la erosión del recubrimiento en condiciones de pH predeterminadas.

 El núcleo puede comprender una sola capa de la primera y segunda composiciones.

20 Se prefiere que la erosión del recubrimiento sea dependiente del pH y pueda disgregarse parcial o totalmente, se vuelva poroso o se disuelva en contacto con el líquido del medio para permitir que el líquido entre el contacto con el núcleo. Preferiblemente, el recubrimiento erosionable es un

recubrimiento entérico, es decir, tiene un umbral de pH predeterminado y definido al cual se disuelve y que preferiblemente es mayor de pH 4.5, más preferiblemente es un valor de pH de 4.5 a 8 y aún más preferiblemente está en el intervalo de pH de 5 a 7. También se prefiere que el recubrimiento entérico no sea permeable.

Los materiales y sus mezclas adecuados para uso como material de recubrimiento erosionable dependiente del pH son bien conocidos y se describen, por ejemplo, en el documento WO 2005/013935. Los materiales de recubrimiento entérico particularmente adecuados incluyen los basados en polímeros y copolímeros de ácido metacrílico tales como los vendidos con la marca comercial Eudragit L30.

Las aberturas de tamaño típico en el recubrimiento, de nuevo son como se describe en el documento WO 2005/013935. En general, están en el intervalo de aproximadamente 0.19 a aproximadamente 50.3 mm², que corresponde a una abertura circular que tiene un diámetro en el intervalo de 0.5 mm a 8 mm, preferiblemente de 2 mm a 4 mm. El tamaño de la abertura o aberturas dependerá del tamaño global del comprimido y la velocidad de liberación deseada. La abertura o aberturas pueden tener cualquier forma, pero generalmente se prefiere una forma redondeada, por ejemplo sustancialmente circular o elíptica.

Las aberturas pueden formarse por métodos descritos en el documento WO 2005/013935, por ejemplo, por perforación usando brocas mecánicas o haces de láser o por punzones. Como alternativa, la abertura o

aberturas pueden formarse *in situ* formando un recubrimiento que contiene agentes formadores de poros, es decir, un material que se disolverá en el estómago para crear poros en el recubrimiento.

La abertura o aberturas pueden comprender de 0.25 a 70%, más
5 típicamente de 10 a 70% del área expuesta total.

El recubrimiento puede proporcionarse con una, dos o más aberturas y una modalidad con dos aberturas es particularmente adecuada cuando el núcleo comprende capas discretas de la primera y segunda composiciones. En este caso, el núcleo y el recubrimiento pueden disponerse
10 de tal manera que una primera abertura proporcione acceso a la primera composición y una segunda abertura proporcione acceso a la segunda composición.

Como protección para el material del núcleo, para prevenir la contaminación a través de las aberturas antes de la dosificación, puede ser
15 deseable proporcionar un recubrimiento de sellado convencional al núcleo o a la forma de dosificación después de la formación de la abertura o aberturas.

Las formas de dosificación descritas anteriormente deben permitir que la rosiglitazona y el donepezil se liberen de tal manera que la concentración plasmática de los dos agentes se mantenga a un nivel óptimo
20 durante un periodo de 24 horas, de forma que sea una posibilidad una forma de dosificación combinada de una vez al día.

Como ya se ha descrito anteriormente, los inventores han demostrado que la rosiglitazona muestra la mayor eficacia en el tratamiento

de individuos que no son homocigóticos para APOE4, y en particular individuos que no llevan el alelo APOE4.

Por lo tanto, los usos y métodos descritos anteriormente para combinaciones de rosiglitazona y donepezil se aplican igualmente a las formas de dosificación oral específicas de este aspecto de la invención.

Aunque se prefiere la coformulación de la rosiglitazona y el donepezil, como alternativa pueden administrarse en composiciones separadas simultánea o secuencialmente. Típicamente, cuando la rosiglitazona y el donepezil no se administran al mismo tiempo, se administran dentro de un periodo tal que tengan niveles plasmáticos terapéuticamente eficaces durante un periodo traslapante. Convenientemente, cuando la rosiglitazona se administra en una composición que no contiene donepezil, se formula para la administración una vez al día. Cuando cada principio activo se formula para la administración una vez al día, sería suficiente que cada ingrediente activo se tomara diariamente.

Una dosificación diaria adecuada para la rosiglitazona (como maleato de rosiglitazona) típicamente estará en el intervalo de 0.01 mg a 12 mg (por ejemplo 2 mg, 4 mg u 8 mg al día). Una dosis diaria de 8 mg o más, p.ej. 8 mg, puede ser especialmente adecuada. En el contexto de la aplicación de la presente invención a heterocigotos para APOE4, sería ventajosa la administración de dosis más altas de rosiglitazona (p.ej., 4 mg o más, por ejemplo 4 mg u 8 mg).

Una dosificación diaria adecuada para donepezil (por ejemplo,

como clorhidrato de donepezil) típicamente estará en el intervalo de 2-15 mg, por ejemplo 5 mg o 10 mg.

De esta manera, las formas de dosificación adecuadas de acuerdo con la presente invención pueden contener 2 mg, 4 mg u 8 mg de rosiglitazona (por ejemplo, como maleato de rosiglitazona) y 5 mg o 10 mg de donepezil (por ejemplo, como clorhidrato de donepezil).

Se entenderá que la combinación de medicamentos de la invención puede encontrar utilidad en la profilaxis así como (de manera más conveniente) en el tratamiento de individuos que padecen deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer u otras demencias.

La invención se describirá a continuación haciendo referencia a los ejemplos y a los dibujos en los que:

La Figura 1 muestra el cambio en ADAS-cog (escala ADAS en su componente cognitivo) ajustada a un modelo, a partir de la línea basal con el propósito de tratar la población del Ejemplo 2.

La Figura 2 muestra el cambio en ADAS-cog ajustada a un modelo a partir de la línea basal en la población genotipificada del Ejemplo 2 por régimen de tratamiento y estado alélico de APOE.

La Figura 3 muestra una representación gráfica de ADAS-cog ajustada a un modelo a partir de la línea basal en las poblaciones heterocigóticas para APOE4 ("Het") y homocigóticas para APOE4 ("Homo") del Ejemplo 2.

EJEMPLOS

Los ejemplos 1 y 2 se refieren a una formulación que contiene maleato de rosiglitazona y demuestran que el tratamiento con rosiglitazona presenta la mayor eficacia en pacientes sin el alelo APOE4 y tiene el mínimo efecto terapéutico en pacientes que son homocigóticos para APOE4.

El ejemplo 3 se refiere a una diversidad de formulaciones que contienen rosiglitazona en combinación con donepezil.

10

EJEMPLO 1

Preparación de comprimidos de maleato de rosiglitazona de liberación prolongada

Se prepararon comprimidos de liberación prolongada que contenían 2 mg, 4 mg u 8 mg del agonista de PPAR-gamma rosiglitazona (en forma de la sal maleato) de acuerdo con los métodos descritos en WO05/013935 (correspondientes al ejemplo 3 de ese documento).

20

(a) Comprimido de liberación prolongada con 2 mg de rosiglitazona

Se formó un núcleo a partir de las siguientes composiciones:

CUADRO 2

Composición del primer comprimido con 2 mg de rosiglitazona (capa de liberación inmediata)

5	Componente	Proporción (%p/p)
	Rosiglitazona (como sal maleato)	1.99
	Lactosa	97.48
	Óxido de hierro amarillo	0.03
	Estearato de magnesio	0.5

CUADRO 3

Composición del segundo comprimido con 2 mg de rosiglitazona (capa de liberación modificada)

10	Componente	Proporción (%p/p)
	Rosiglitazona (como sal maleato)	1.1
	HPMC	30.0
	Lactosa	66.9
	Dióxido de silicio	0.5
	Estearato de magnesio	1.5

15
mediante compresión para formar comprimidos bicapa cóncavos normales de 7 mm de 200 mg (50 mg de la capa de liberación inmediata y 150 mg de la capa de liberación modificada).

20 Los núcleos de los comprimidos se recubrieron con una subcapa a base de HPMC y una resina de polimetacrilato soluble a pH 5.5 hasta un peso total de 217.3 mg.

Se taladró una abertura de 3.0 mm de diámetro a través del recubrimiento en cada una de las dos superficies principales de los núcleos

recubiertos para descubrir la superficie del núcleo.

El comprimido final contenía 2 mg de rosiglitazona – 0.75 mg de rosiglitazona dentro de la capa de liberación inmediata y 1.25 mg de rosiglitazona dentro de la capa de liberación modificada.

5

(b) Comprimido de liberación prolongada con 4 mg de rosiglitazona

Se formó un núcleo a partir de las siguientes composiciones:

10

CUADRO 4

Composición del primer comprimido con 4 mg de rosiglitazona (capa de liberación inmediata)

15

Componente	Proporción (%p/p)
rosiglitazona (como sal maleato)	3.98
Lactosa	95.49
Óxido de hierro amarillo	0.03
Estearato de magnesio	0.5

CUADRO 5

Composición del segundo comprimido con 4 mg de rosiglitazona (capa de liberación modificada)

20

Componente	Proporción (%p/p)
Rosiglitazona (como sal maleato)	2.2
HPMC	30.0
Lactosa	65.8
Dióxido de silicio	0.5
Estearato de magnesio	1.5

mediante compresión para formar comprimidos bicapa cóncavos normales de 7 mm de 200 mg (50 mg de la capa de liberación inmediata y 150 mg de la capa de liberación modificada).

- 5 Los núcleos de los comprimidos se recubrieron con una subcapa a base de HPMC y una resina de polimetacrilato soluble a pH 5.5 hasta un peso total de 217.3 mg.

Se taladró una abertura de 3.0 mm de diámetro a través del recubrimiento en cada una de las dos superficies principales de los núcleos recubiertos para descubrir la superficie del núcleo.

- 10 El comprimido final contenía 4 mg de rosiglitazona – 1.5 mg de rosiglitazona dentro de la capa de liberación inmediata y 2.5 mg de rosiglitazona dentro de la capa de liberación modificada.

- 15 (a) Comprimido de liberación prolongada con 8 mg de maleato de rosiglitazona

Se formó un núcleo a partir de las siguientes composiciones:

CUADRO 6**Composición del primer comprimido con 8 mg de rosiglitazona (capa de liberación inmediata)**

5	Componente	Proporción (%p/p)
	Rosiglitazona (como sal maleato)	7.95
	Lactosa	91.52
	óxido de hierro amarillo	0.03
	Estearato de magnesio	0.5

CUADRO 7**Composición del segundo comprimido con 8 mg de rosiglitazona (capa de liberación modificada)**

15	Componente	Proporción (%p/p)
	Rosiglitazona (como sal maleato)	4.4
	HPMC	30.0
	Lactosa	63.6
	Dióxido de silicio	0.5
	Estearato de magnesio	1.5

mediante compresión para formar comprimidos bicapa cóncavos normales de 7 mm de 200 mg (50 mg de la capa de liberación inmediata y 150 mg de la capa de liberación modificada).

20 Los núcleos de los comprimidos se recubrieron con una subcapa a base de HPMC y una resina de polimetacrilato soluble a pH 5.5 hasta un peso total de 217.3 mg.

Se taladró una abertura de 3.0 mm de diámetro a través del

recubrimiento en cada una de las dos superficies principales de los núcleos recubiertos para descubrir la superficie del núcleo.

El comprimido final contenía 8 mg de rosiglitazona – 3 mg de rosiglitazona dentro de la capa de liberación inmediata y 5 mg de rosiglitazona dentro de la capa de liberación modificada.

EJEMPLO 2

El efecto del tratamiento con el agonista de PPAR-gamma (maleato de rosiglitazona) sobre ADAS-cog y CIBIC+ en enfermos de Alzheimer

Método

Se efectuó un análisis para la población completa por intención de tratamiento (ITT, por sus siglas en inglés) sobre 511 individuos que se asignaron al azar en uno de cuatro regímenes específicos de tratamiento. Se realizó el análisis de genotipificación en 63% (323/511) de la población ITT.

La población de pacientes incluía hombres y mujeres caucásicos con edades comprendidas entre 50 y 85 años, a los que se había diagnosticado AD leve a moderada, que no estuvieran recibiendo ninguna medicación que pudiera afectar de modo adverso al estudio (p.ej. agonistas de PPAR-gamma o medicamentos convencionales para AD) o tuvieran cualquier otro achaque potencialmente perjudicial (p.ej. diabetes o trastornos psiquiátricos importantes).

Los pacientes recibieron o bien placebo o uno de tres niveles de

dosificación de rosiglitazona de liberación prolongada proporcionados una vez al día (comprimidos de 2 mg, 4 mg y 8 mg como los descritos en el ejemplo 1).

Los pacientes fueron examinados utilizando la ADAS-cog (una escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer); para más información véase

- 5 Rosen WG et al. Am. J. Psychiatry. 1984 141:1356-1364) y el CIBIC+ (del inglés, Clinician's Interview-Based Impression of Change with caregiver information, la impresión basada en la entrevista realizada por el médico sobre el cambio con información del cuidador); Para más información véase Knopman DS et al. Neurology 1994 44: 2315-2321); y las evaluaciones
- 10 secundarias se realizaron usando: la Evaluación de Discapacidad para Demencia (Disability Assessment for Dementia) (DAD, si se desea información adicional véase Gelinas L et al. Am J Occup Ther 1999 53: 471-81) y el ensayo de Inventario Neuropsiquiátrico (NPI, para más información véase Cummings et al (1994) Neurology 44, 2308-2314) al principio del
- 15 estudio (nivel basal) y durante el transcurso del estudio (después de 8, 16 y 24 semanas de tratamiento).

El genotipo de APOE se determinó utilizando el método basado en PCR TaqMan de McLeod et al 2001 *infra*.

- Todas las estadísticas reflejan mediciones de la última
- 20 evaluación observada llevada a cabo (LOCF).

Los cuadros 8 y 9 resumen los detalles de la edad y el sexo de las poblaciones ITT completas y genotipificadas por régimen de tratamiento.

CUADRO 8**Sumario de la población genotipificada**

		Placebo N=78	Rosiglitazona 2 mg N=85	Rosiglitazona 4 mg N=80	Rosiglitazona 8 mg N=80	Total N=323
Edad	Media (DT)	71.2 (8.94)	70 (8.58)	68.8 (9.56)	70.5 (8.02)	70.1 (8.79)
Sexo	Mujer	51 (65%)	53 (62%)	47 (59%)	54 (68%)	205 (63%)
	Hombre	27 (35%)	32 (38%)	33 (41%)	26 (33%)	118 (37%)

CUADRO 9**Sumario de la población por intención de tratar completa**

		Placebo N=122	Rosiglitazona 2 mg N=127	Rosiglitazona 4 mg N=130	Rosiglitazona 8 mg N=132	Total N=511
Edad	Media (DT)	71.8 (8.23)	70.9 (8.46)	69.7 (8.97)	70.5 (8.47)	70.7 (8.55)
Sexo	Mujer	77 (63%)	71 (56%)	73 (56%)	87 (66%)	308 (60%)
	Hombre	45 (37%)	56 (44%)	57 (44%)	45 (34%)	203 (40%)

Resultados

Se observará que en el caso de ADAS-cog, las puntuaciones más altas indican una función cognitiva reducida. Un cambio negativo respecto de la línea basal a lo largo del curso del estudio indica, por tanto, una mejora, y un cambio positivo de la línea basal indica declive. De modo similar, una diferencia de tratamiento negativa indica que el tratamiento tuvo como resultado una mejora respecto del placebo, y una diferencia de tratamiento positiva indica que el tratamiento dio como resultado un declive respecto del placebo.

Las puntuaciones más altas en el CIBIC+ indican un mayor nivel de declive, denotando las puntuaciones inferiores a 4 una mejora clínica y las puntuaciones superiores a 4 un declive clínico. Una diferencia de tratamiento negativa indica, por tanto, que el tratamiento tuvo como resultado una mejora respecto del placebo, y una diferencia de tratamiento positiva indica que el tratamiento dio como resultado un declive respecto del placebo.

Población ITT (intención de tratamiento)

El cuadro 10 resume el cambio ajustado al modelo en ADAS-cog de la línea basal y los resultados CIBIC+ al finalizar las 24 semanas de estudio para cada uno de los cuatro regímenes de tratamiento en la población ITT. La Figura 1 muestra el cambio ADAS-cog ajustado al modelo de la línea basal en la población ITT durante el curso del estudio (los análisis incluían ajustes para los efectos de la puntuación basal, país, investigación del mini-

examen del estado mental e índice de masa corporal basal).

Los datos ADAS-cog en el Cuadro 10 y en la Figura 1 sustentan una tendencia de mejora clínica (es decir, un cambio negativo respecto de la línea basal) como resultado del tratamiento usando el agonista de PPAR-gamma rosiglitazona. En todos los puntos de tiempo hay una mejora neta en la población analizada como un conjunto. Sin embargo, el análisis estadístico del efecto del tratamiento con rosiglitazona sobre pacientes de AD indica que esta tendencia no es estadísticamente significativa. Los resultados CIBIC+ no condujeron a una diferencia distinguible entre grupos de tratamiento y placebo en 24 semanas.

CUADRO 10

Sumario de cambios en ADAS-cog ajustado a modelo respecto de la línea basal después de 24 semanas por grupo de tratamiento (LOCF - población ITT)

variable	Régimen de tratamiento	LS Media (SE)	Diferencia de tratamiento (límites de confianza del 95%) Rosi – Placebo	valor P para diferencia de tratamiento
ADAS-cog	Placebo (n=122)	-0.4 (0.55)		
	Rosi 2 mg (n=126)	-0.2 (0.54)	0.25 (-1.19, 1.68)	0.74
	Rosi 4 mg (n=128)	-0.9 (0.54)	-0.46 (-1.90, 0.97)	0.52
	Rosi 8 mg (n=130)	-0.7 (0.53)	-0.27 (-1.70, 1.16)	0.71
CIBIC+	Placebo (n=122)	4.0 (0.10)		
	Rosi 2 mg (n=126)	3.8 (0.10)	-0.16 (-0.44, 0.11)	0.23
	Rosi 4 mg (n=128)	3.8 (0.10)	-0.16 (-0.43, 0.11)	0.24
	Rosi 8 mg (n=130)	3.8 (0.10)	-0.22 (-0.49, 0.05)	0.11

Población genotipificada

El cuadro 11 y el cuadro 11a (que reflejan la inclusión de 2 individuos más) indican los resultados de la determinación del alelo APOE4 en la población de genotipos. Los regímenes de tratamiento se asignaron antes de la determinación del alelo APOE4 y, a pesar de ello, en general hay una buena distribución de fenotipos entre los diversos grupos como resultado del promedio estadístico, aunque algunos de los fenotipos menos prevalentes presentan algún agrupamiento (por ejemplo, una gran proporción de los homocigotos para APOE4 están en el grupo de tratamiento con 8 mg de rosiglitazona).

CUADRO 11

Sumario del estado alélico de APOE por grupo de tratamiento

		Placebo N=78	Rosi 2 mg N=85	Rosi 4 mg N=80	Rosi 8 mg N=80	Total N=323
genotipo de APOE	N	78 (100%)	85 (100%)	79 (100%)	78 (100%)	320 (100%)
	4.4	5 (6%)	4 (5%)	6 (8%)	12 (15%)	27 (8%)
	3.4	27 (35%)	31 (37%)	27 (34%)	22 (28%)	107 (33%)
	2.4	3 (4%)	1 (1%)	1 (1%)	2 (3%)	7 (2%)
	3.3	35 (45%)	43 (51%)	37 (47%)	35 (45%)	150 (47%)
	2.3	8 (10%)	6 (7%)	7 (9%)	7 (9%)	28 (9%)
	2.2	0	0	1 (1%)	0	1 (<1%)
Copias de APOE4	2	5 (6%)	4 (5%)	6 (8%)	12 (15%)	27 (8%)
	1	30 (38%)	32 (38%)	28 (35%)	24 (31%)	114 (36%)
	0	43 (55%)	49 (58%)	45 (57%)	42 (54%)	179 (56%)
Porte de APOE4	Si	35 (45%)	36 (42%)	34 (43%)	36 (46%)	141 (44%)
	Nº	43 (55%)	49 (58%)	45 (57%)	42 (54%)	179 (56%)

CUADRO 11A**Sumario del estado alélico de APOE por grupo de tratamiento**

		Placebo N=78	Rosi 2 mg N=85	Rosi 4 mg N=80	Rosi 8 mg N=80	Total N=323
genotipo de APOE	N	78 (100%)	85 (100%)	80 (100%)	79* (100%)	322 (100%)
	4.4	5 (6%)	4 (5%)	6 (8%)	12 (15%)	27 (8%)
	3.4	27 (35%)	31 (37%)	28 (35%)	22 (28%)	108 (34%)
	2.4	3 (4%)	1 (1%)	1 (1%)	2 (3%)	7 (2%)
	3.3	35 (45%)	43 (51%)	37 (46%)	36 (46%)	151 (47%)
	2.3	8 (10%)	6 (7%)	7 (9%)	7 (9%)	28 (9%)
	2.2	0	0	1 (1%)	0	1 (<1%)
Copias de APOE4	2	5 (6%)	4 (5%)	6 (8%)	12 (15%)	27 (8%)
	1	30 (38%)	32 (38%)	29 (36%)	24 (30%)	115 (36%)
	0	43 (55%)	49 (58%)	45 (56%)	43 (54%)	180 (56%)
Porte de APOE4	Si	35 (45%)	36 (42%)	35 (44%)	36 (46%)	142 (44%)
	Nº	43 (55%)	49 (58%)	45 (56%)	43 (54%)	180 (56%)

* no se dispone de información del genotipo para un individuo

En el cuadro 12 siguiente, se muestra un desglose del cambio en ADAS-cog al final del estudio de 24 semanas por estado alélico de APOE y régimen de tratamiento.

Un ensayo definido previamente para determinar la interacción entre el estado de porte de APOE y el cambio en la puntuación total ADAS-cog de la línea basal a la semana 24 fue significativo ($P = 0.0194$). Un ensayo exploratorio subsiguiente demostró que los enfermos APOE4- (los que carecían de alelo APE4), después de 24 semanas, mostraron una tendencia general de mejora en la función cognitiva como resultado del tratamiento con el agonista de PPAR-gamma rosiglitazona, habiendo pruebas de que esta mejora se debía al tratamiento a la dosis más alta de 8 mg de rosiglitazona comparada con placebo ($P = 0.027$).

Los heterocigotos para APOE4 (con un solo alelo APOE4) no presentan ninguna tendencia reconocible. Aunque hay algún declive en el grupo que recibió 2 mg de rosiglitazona, ambos regímenes de dosificación con dosis de 4 mg y 8 mg muestran poco cambio y ninguno de los puntos son
5 individualmente significativos después de 24 semanas de tratamiento.

Los homocigotos para APOE4 (con dos alelos APOE4) presentan un cambio positivo relativamente grande en las puntuaciones ADAS-cog como resultado del tratamiento con rosiglitazona. Hay algunas pruebas de que este declive fue debido al tratamiento a los tres niveles de
10 dosificación después de 24 horas de tratamiento ($P < 0.05$ sin ajustar), aunque los números de muestras son pequeños. Sin embargo, la medida de declive clínico como resultado del tratamiento disminuye al aumentar el nivel de dosificación. No está claro si el declive clínico en el grupo tratado es debido a rosiglitazona o a la progresión natural de la enfermedad de Alzheimer.

CUADRO 12

Sumario de cambios en ADAS-cog ajustado a modelo respecto de la línea basal después de 24 semanas por estado alélico APOE4 y grupo de tratamiento (PGx - población ITT)

5					
	Copias de APOE4	Régimen de tratamiento	LS Media (SE)	Diferencia de tratamiento (límites de confianza del 90%) Rosi – Placebo	valor P para diferencia de tratamiento
	0	Placebo (n=43) Rosi 2 mg (n=49) Rosi 4 mg (n=45) Rosi 8 mg (n=42)	1.01 (0.95) -1.38 (0.90) -1.25 (0.90) -1.85 (0.94)	-2.39 (-4.43. -0.36) -2.26 (-4.32. -0.20) -2.86 (-4.98. -0.74)	0.053 0.071 0.027
10	1	Placebo (n=30) Rosi 2 mg (n=32) Rosi 4 mg (n=28) Rosi 8 mg (n=24)	-0.57 (1.10) 2.02 (1.10) -0.21 (1.15) -0.34 (1.25)	2.59 (0.10. 5.08) 0.36 (-2.18. 2.90) 0.23 (-2.42. 2.87)	0.087 0.82 0.89
	2	Placebo (n=5) Rosi 2 mg (n=4) Rosi 4 mg (n=6) Rosi 8 mg (n=12)	-4.58 (2.70) 5.67 (2.98) 3.16 (2.44) 1.91 (1.73)	10.26 (3.64. 16.87) 7.75 (1.79. 13.71) 6.50 (1.28. 11.71)	0.011 0.033 0.041

La Figura 2 muestra una gráfica del cambio en ADAS-cog ajustado a modelo de la línea basal en la población analizada por régimen de tratamiento y estado alélico de APOE (los portadores de 1 o 2 alelos de APOE4 se muestran juntos). La Figura 2 muestra una representación gráfica en la que los datos sobre los heterocigotos para APOE4 (indicados por 'Het 4+') han sido separados de los datos sobre los homocigotos para APOE4 (indicados por 'Homo E4+').

Es particularmente evidente una clara tendencia de mejora cognitiva como resultado del tratamiento con rosiglitazona en los individuos APOE4-. En todos los puntos de tiempo (8, 16 y 24 semanas) el grupo de

placebo presenta un declive continuado en la función cognitiva mientras que los tratados con 2 mg, 4 mg u 8 mg del agonista de PPAR-gamma muestran una mejora marcada.

La situación con respecto a los individuos APOE4+ es menos clara. Después de 8 semanas de tratamiento, los que reciben placebo muestran un leve declive en la función cognitiva, mientras que todos los que reciben rosiglitazona (2 mg, 4 mg u 8 mg) presentan una leve mejora.

Después de 16 semanas de tratamiento, los que reciben placebo muestran un declive continuo de la función cognitiva, aunque el tratamiento con 4 mg y 8 mg muestra el mismo o mejor estado clínico. El tratamiento con 2 mg de rosiglitazona muestra un declive mejor que el placebo. Finalmente, después de 24 semanas de tratamiento, se observa una mejora grande y sorprendente en los portadores de APOE4 que reciben placebo. Esta mejora aparente puede haber estado influenciada por un pequeño número de individuos con mejoras grandes e inesperadas en las puntuaciones ADAS-cog. El total de los tres brazos de tratamiento con rosiglitazona terminan con un declive clínico y, como resultado de la mejora inusual en el brazo de placebo en este punto de tiempo, el tratamiento con rosiglitazona parece representar un declive clínico comparado con el placebo. Es posible que el declive clínico observado en algunos grupos APOE4+ se deba al curso clínico natural de AD.

La Figura 3 muestra los resultados para los heterocigotos para APOE4 separados de los resultados para los homocigotos de APOE4. Aunque

el número de homocigotos de APOE4 es pequeño, se puede observar que mientras que todos los homocigotos de APOE4 tratados con rosiglitazona experimentaban un declive clínico, los heterocigotos para APOE4 que recibieron las dosis más altas de rosiglitazona (4. 8 mg) permanecían cerca de
5 la línea basal durante el curso del estudio.

Se identificaron resultados similares utilizando el ensayo de Evaluación de Discapacidad para Demencia (DAD) (Gelinas L et al. Am J Occup Ther 1999 53: 471-81). Un ensayo definido previamente para determinar la interacción entre el estado de porte de APOE4 y las
10 puntuaciones DAD en la semana 24 fue significativo ($P = 0.006$). El ensayo subsiguiente demostró un patrón de resultados que es cualitativamente similar al de ADAS-Cog: a saber, los individuos APOE4- demostraron mejora en DAD, mientras que los individuos APOE4+ no demostraron ninguna mejora.

Se identificaron resultados similares usando el ensayo de
15 Inventario Neuropsiquiátrico (Neuropsychiatric Inventory) (NPI) (Cummings et al (1994) Neurology 44, 2308-2314). Un ensayo definido previamente para determinar la interacción entre el estado de porte de APOE4 y las puntuaciones NPI en la semana 24 fue significativo ($P = 0.086$). El ensayo
subsiguiente demostró un patrón de resultados que es cualitativamente similar
20 al de ADAS-Cog: a saber, los individuos APOE4- demostraron mejora en NPI, mientras que los individuos APOE4+ no demostraron ninguna mejora.

El cuadro 13 y el cuadro 13a (que es un análisis actualizado tomando en consideración más individuos) muestran los resultados CIBIC+

después de 24 semanas, separados por estado alélico APOE4 y régimen de tratamiento. No hay ninguna prueba de interacción entre tratamiento y copias de APOE4, así que las diferencias descritas más abajo entre los subgrupos probablemente se deban a errores aleatorios más que a algún efecto diferencial.

5 Todos los enfermos APOE4- (sin alelo APOE4) presentan una leve mejora a lo largo del periodo de 24 semanas, observándose la mejora más grande en el grupo tratado con 2 mg de rosiglitazona (P no ajustado = 0.0052).

10 Los heterocigotos para APOE4 (con un solo alelo APOE4) muestran un declive en el grupo tratado con 2 mg of rosiglitazona (P =0.056). Se observa menor declive en el grupo que recibe 4 mg de rosiglitazona y se observa una leve mejora en el grupo que recibe 8 mg de rosiglitazona (aunque ninguna comparación se acercó a un valor significativo en el análisis

15 exploratorio).

 Todos los homocigotos para APOE4 (con dos alelos APOE4) presentan una leve mejora en CIBIC+ al ser tratados durante 24 semanas en comparación con placebo, aunque la medida de la mejora disminuyó con la dosis de tratamiento.

CUADRO 13

**Sumario de CIBIC+ ajustado a modelo después de 24 semanas por
estado alélico APOE4 y grupo de tratamiento (PGx - población ITT)**

Copias de APOE4	Régimen de tratamiento	LS Media (SE)	Diferencia de tratamiento (límites de confianza del 90%) Rosi - Placebo	valor P para diferencia de tratamiento
0	Placebo (n=41)	3.95 (0.19)		
	Rosi 2 mg (n=45)	3.47 (0.18)	-0.49 (-0.89, -0.08)	0.051
	Rosi 4 mg (n=43)	3.76 (0.18)	-0.19 (-0.60, 0.22)	0.44
	Rosi 8 mg (n=42)	3.76 (0.18)	-0.19 (-0.61, 0.22)	0.44
1	Placebo (n=28)	3.88 (0.22)		
	Rosi 2 mg (n=28)	4.47 (0.23)	0.59 (0.08, 1.11)	0.056
	Rosi 4 mg (n=25)	4.11 (0.23)	0.23 (-0.28, 0.74)	0.45
	Rosi 8 mg (n=23)	3.68 (0.25)	-0.20 (-0.73, 0.34)	0.54
2	Placebo (n=5)	4.34 (0.53)		
	Rosi 2 mg (n=4)	3.42 (0.58)	-0.92 (-2.20, 0.37)	0.24
	Rosi 4 mg (n=6)	3.95 (0.47)	-0.39 (-1.55, 0.77)	0.58
	Rosi 8 mg (n=12)	4.27 (0.34)	-0.07 (-1.08, 0.95)	0.91

CUADRO 13A

**Sumario de CIBIC+ ajustado a modelo después de 24 semanas por
estado alélico APOE4 y grupo de tratamiento (PGx - población ITT)**

Copias de APOE4	Régimen de tratamiento	LS Media (SE)	Diferencia de tratamiento (límites de confianza del 90%) Rosi - Placebo	valor P para diferencia de tratamiento
0	Placebo (n=43)	3.97 (0.18)		
	Rosi 2 mg (n=49)	3.51 (0.17)	-0.46 (-0.85, -0.07)	0.052
	Rosi 4 mg (n=44)	3.75 (0.17)	-0.22 (-0.62, 0.18)	0.37
	Rosi 8 mg (n=43)	3.75 (0.18)	-0.22 (-0.62, 0.19)	0.38
1	Placebo (n=30)	3.92 (0.21)		
	Rosi 2 mg (n=31)	4.32 (0.21)	0.39 (-0.09, 0.87)	0.18
	Rosi 4 mg (n=29)	3.97 (0.22)	0.04 (-0.44, 0.53)	0.88
	Rosi 8 mg (n=23)	3.70 (0.24)	-0.22 (-0.74, 0.29)	0.48
2	Placebo (n=5)	4.38 (0.52)		
	Rosi 2 mg (n=4)	3.46 (0.57)	-0.91 (-2.19, 0.36)	0.24
	Rosi 4 mg (n=6)	3.93 (0.47)	-0.45 (-1.59, 0.70)	0.52
	Rosi 8 mg (n=12)	4.29 (0.33)	-0.09 (-1.09, 0.92)	0.89

Interacción con el tratamiento* copias APOE valor P = 0.21

Los resultados del ejemplo 2 indican que el tratamiento de enfermos de AD utilizando el agonista de PPAR-gamma rosiglitazona conduce a una tendencia no estadísticamente significativa a una mejora general en la población ITT en conjunto.

- 5 En la población ensayada, hubo pruebas de una mejora cognitiva (como se midió en ADAS-cog) en enfermos sin el alelo APOE4 en con 8 mg de rosiglitazona. El cambio medio del placebo a lo largo de 24 semanas en enfermos sin el alelo APOE4+ con 8 mg de rosiglitazona fue -2.86, $P=0.027$.

- En la población ensayada, no hubo pruebas de una mejora
10 cognitiva por el tratamiento (como se midió en ADAS-cog) en enfermos portadores del alelo APOE4. Sin embargo, la separación que pacientes que portaban una copia de los que portaban dos copias del alelo APOE4 sugiere el mayor declive cognitivo (como se midió por ADAS-cog) en pacientes portadores de dos copias del alelo APOE4 (lo que, sin embargo, puede
15 deberse a la progresión natural de la enfermedad más que a la respuesta a rosiglitazona= sin tendencia notable (p.ej. posible estabilización de la función cognitiva) en enfermos portadores de una copia del alelo APOE4.

EJEMPLO 3**Formas de dosificación oral que contienen rosiglitazona (por ejemplo, como maleato) y donepezil (por ejemplo, como clorhidrato)**5 **Formulación A**

La formulación A tiene un núcleo de comprimido bicapa que comprende una capa de liberación intermedia y una capa de liberación modificada como se muestra en el Cuadro 14. Este comprimido después se recubre y se perfora para formar un comprimido DiffCORE (de una manera

10 similar a la descrita en el documento WO2005/013935).

CUADRO 14**Composición de fórmulas DiffCORE de donepezil/rosiglitazona**

Componente	Proporción (%p/p)
Capa de Liberación Inmediata	
Rosiglitazona (pfb)	de 1 a 10 ¹
Donepezil (pfb)	de 1 a 10 ²
Estearato de magnesio	0.5
Óxido de hierro amarillo	0.03
Lactosa Monohidrato	hasta 100
Capa de Liberación	
Modificada	
Rosiglitazona (pfb)	de 1 a 10 ¹
Hipromelosa 2208	30.0
Dióxido de silicio	0.5
Estearato de magnesio	1.5
Lactosa Monohidrato	hasta 100
NOTAS: 1 cantidad de rosiglitazona como 2 mg, 4 mg u 8 mg por dosis (la rosiglitazona puede usarse convenientemente como maleato de rosiglitazona)	
NOTAS: 2 cantidad de donepezil como 5 mg o 10 mg por dosis (el donepezil puede usarse convenientemente como clorhidrato de donepezil)	

Los núcleos de comprimido se recubrieron con un sub-recubrimiento basado en HPMC y una resina de polimetacrilato soluble a pH 5.5.

Se taladró una abertura de 3.0 mm de diámetro a través del recubrimiento en cada una de las dos superficies principales de los núcleos recubiertos para descubrir la superficie del núcleo.

El comprimido final contenía 2 mg, 4 mg u 8 mg de rosiglitazona (0.75 mg, 1.5 mg o 3 mg de rosiglitazona dentro de la capa de liberación inmediata y 1.25 mg, 2.5 mg o 5 mg de rosiglitazona dentro de la capa de liberación modificada respectivamente) junto con 5 mg o 10 mg de donepezil en la capa de liberación inmediata.

Formulación B

La formulación B es un comprimido bicapa controlado por matriz entérica.

En el cuadro 15 presentada a continuación el donepezil se ha incorporado en la capa de liberación inmediata del comprimido para la serie de posibles combinaciones de concentraciones:

CUADRO 15

Composición de fórmulas de comprimidos de matriz entérica de
donepezil/rosiglitazona

Componente	Proporción (%p/p)
Capa de Liberación Inmediata	
Rosiglitazona (pfb)	de 1 a 10 ¹
Donepezil (pfb)	de 1 a 10 ²
Estearato de magnesio	0.5
Óxido de hierro amarillo	0.03
Lactosa Monohidrato	hasta 100
Capa de Liberación Modificada	
Rosiglitazona (pfb)	de 1 a 10 ¹
Polímero Entérico	40.0
Polietilenglicol	18.0
Estearato de magnesio	1.0
Fosfato Dicalcico	hasta 100
NOTAS: 1 cantidad de rosiglitazona como 2 mg. 4 mg u 8 mg por dosis (la rosiglitazona puede usarse convenientemente como maleato de rosiglitazona)	
NOTAS: 2 cantidad de donepezil como 5 mg o 10 mg por dosis (el donepezil puede usarse convenientemente como clorhidrato de donepezil)	

El comprimido final contenía 2 mg, 4 mg u 8 mg de rosiglitazona (0.75 mg, 1.5 mg o 3 mg de rosiglitazona dentro de la capa de liberación inmediata y 1.25 mg, 2.5 mg o 5 mg de rosiglitazona dentro de la capa de liberación modificada respectivamente) junto con 5 mg o 10 mg de donepezil en la capa de liberación inmediata.

Formulación C

La formulación C comprende gránulos recubiertos de fármaco introducidos en cápsulas. Las cápsulas se rellenan con una mezcla compuesta de rosiglitazona de liberación inmediata, donepezil de liberación inmediata y gránulos de rosiglitazona con recubrimiento entérico. La formulación de gránulos se muestra en el cuadro 16:

CUADRO 16

Composición de formulación de gránulos de donepezil/rosiglitazona para cápsulas

Componente	Proporción (%p/p)	
Gránulos de Liberación Inmediata	Rosiglitazona IR	Donepezil IR
Rosiglitazona (pfb)	de 1 a 10 ¹	-
Donepezil (pfb)	-	de 1 a 10 ²
Polisorbato 80	1.0	1.0
Recubrimiento Transparente Basado en Hipromelosa ¹	3.0	3.0
Esferas de Azúcar (malla 25/30)	hasta 100	hasta 100
NOTAS: 1 cantidad de rosiglitazona como 2 mg, 4 mg u 8 mg por dosis (la rosiglitazona puede usarse convenientemente como maleato de rosiglitazona)		
NOTAS: 2 cantidad de donepezil como 5 mg o 10 mg por dosis (el donepezil puede usarse convenientemente como clorhidrato de donepezil)		

Los gránulos de liberación inmediata de rosiglitazona y donepezil se recubrieron con un sub-recubrimiento basado en HPMC. Una porción de los gránulos sub-recubiertos se recubrió con recubrimiento entérico con una

resina de polimetacrilato soluble a pH 5.5.

La cápsula final contenía 2 mg, 4 mg u 8 mg de rosiglitazona (0.75 mg, 1.5 mg o 3 mg de rosiglitazona en los gránulos de liberación inmediata y 1.25 mg, 2.5 mg o 5 mg de rosiglitazona dentro de los gránulos de liberación modificada respectivamente) junto con 5 mg o 10 mg de donepezil en los gránulos de liberación inmediata.

Todas las referencias citadas en esta solicitud, incluidas las patentes y solicitudes de patentes, se incorporan aquí como referencia en la medida completa de lo posible.

10 A lo largo de la descripción y las reivindicaciones que aparecen a continuación, a menos que el contexto indique lo contrario, la palabra 'comprende', y las variaciones como 'comprendiendo', implican la inclusión de una entidad completa mencionada, etapa, grupo de entidades completas o grupo de etapas, sin la exclusión de cualquier otra entidad completa, etapa, 15 grupo de entidades completas o grupo de etapas.

NOVEDAD DE LA INVENCION

REIVINDICACIONES

5 1.- Una composición que comprende rosiglitazona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y donepezil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 2.- Una composición que comprende rosiglitazona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y donepezil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, para uso en la mejora de la función cognitiva en un individuo que padece o es susceptible a deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer u otras demencias.

15 3.- Un método para mejorar la función cognitiva en un individuo que padece o es susceptible a deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer u otras demencias, comprendiendo el método administrar al individuo una cantidad segura y eficaz de una composición que comprende rosiglitazona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y donepezil
20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4.- El uso de una composición que comprende rosiglitazona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y donepezil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un agente para

mejorar la función cognitiva en un individuo que padece o es susceptible a deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer u otras demencias.

5.- Una combinación de rosiglitazona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y donepezil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso simultáneo, separado o secuencial en la mejora de la función cognitiva en un individuo que padece o es susceptible a deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer u otras demencias.

6.- La composición de la reivindicación 2, el método de la reivindicación 3, el uso de la reivindicación 4 o la combinación de la reivindicación 5, donde el individuo no es homocigótico para el alelo APOE4.

7.- La composición de la reivindicación 2, el método de la reivindicación 3, el uso de la reivindicación 4 o la combinación de la reivindicación 5, donde el individuo no lleva el alelo APOE4.

8.- Un método para mejorar la función cognitiva en un individuo que padece o es susceptible a MCI, enfermedad de Alzheimer u otras demencias, y que no es homocigótico para el alelo APOE4, que comprende las etapas de: i) investigar al individuo para determinar que el individuo no sea homocigótico para el alelo APOE4; y después, ii) administrar una cantidad segura y eficaz de una composición que comprende rosiglitazona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y donepezil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a dicho individuo.

9.- El método de conformidad con la reivindicación 8,

caracterizado además porque la etapa de investigación (i) implica determinar que el individuo lleva una sola copia del alelo APOE4.

10.- El método de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado además porque la etapa de investigación (i) implica determinar
5 que el individuo es APOE4-.

11.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, caracterizado además porque el individuo padece o es susceptible a MCI (particularmente MCI amnésico).

12.- El método de conformidad con cualquiera de las
10 reivindicaciones 8 a 10, caracterizado además porque el individuo padece o es susceptible a la enfermedad de Alzheimer.

13.- Un método para investigar si un individuo padece o es susceptible a MCI, enfermedad de Alzheimer u otras demencias como ayuda para predecir la respuesta del individuo a la administración de una
15 composición que comprende rosiglitazona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y donepezil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende la investigación para determinar si el individuo no lleva ninguna o lleva una copia del alelo APOE4.

14.- El método de conformidad con la reivindicación 13,
20 caracterizado además porque incluye la selección para determinar si el individuo es APOE4-.

15.- Un equipo que comprende (i) una composición que comprende rosiglitazona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma

y donepezil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (ii) instrucciones sobre la administración del agonista de PPAR gamma (típicamente en forma de una composición farmacéutica) a un individuo que no es homocigótico para el alelo APOE4.

5 16.- La composición, método, uso, combinación o equipo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, donde la rosiglitazona está en forma de maleato de rosiglitazona.

10 17.- La composición, método, uso, combinación o equipo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, donde el donepezil está en forma de clorhidrato de donepezil.

15 18.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 16 o 17, caracterizada además porque se formula para administración oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa e intraarticular), inhalación (incluyendo polvos o neblinas en partículas finas que pueden generarse por medio de diversos tipos de aerosoles, nebulizadores o insufladores dosificadores presurizados), transdérmica (incluyendo por medio de un parche cutáneo), rectal y tópica (incluyendo dérmica, bucal, sublingual e intraocular).

20 19.- Una forma de dosificación oral que comprende: una primera composición que comprende rosiglitazona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y donepezil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo formulada para liberación inmediata tras el contacto con medios acuosos; y una segunda composición que comprende rosiglitazona o una sal

farmacéuticamente aceptable de la misma formulada para liberación modificada tras el contacto con medios acuosos.

20.- La forma de dosificación oral de conformidad con la reivindicación 19, caracterizada además porque la primera y la segunda
5 composiciones están en forma de múltiples partículas.

21.- La forma de dosificación oral de conformidad con la reivindicación 20, caracterizada además porque las múltiples partículas son esferas de lactosa recubiertas de fármaco o que contienen fármaco.

22.- La forma de dosificación oral de conformidad con la
10 reivindicación 20 o la reivindicación 21, caracterizada además porque las múltiples partículas que comprenden la primera composición están sin recubrir y las múltiples partículas que comprenden la segunda composición tienen un recubrimiento entérico.

23.- La forma de dosificación oral de conformidad con cualquiera
15 de las reivindicaciones 20 a 22, caracterizada además porque las múltiples partículas se introducen en una cápsula.

24.- La forma de dosificación oral de conformidad con la reivindicación 19, caracterizada además porque toma la forma de un comprimido en el que la primera y la segunda composiciones se disponen en
20 dos o más capas separadas.

25.- La forma de dosificación oral de conformidad con la reivindicación 24, caracterizada además porque la primera y la segunda composiciones se disponen en dos capas separadas.

26.- La forma de dosificación oral de conformidad con la reivindicación 24, caracterizada además porque la composición de liberación inmediata incluye una sacarosa.

5 27.- La forma de dosificación oral de conformidad con la reivindicación 26, caracterizada además porque la composición de liberación inmediata incluye lactosa y opcionalmente estearato de magnesio.

28.- La forma de dosificación oral de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 27, caracterizada además porque la liberación modificada comprende la liberación retardada y/o sostenida.

10 29.- La forma de dosificación oral de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 24 a 27, caracterizada además porque la segunda composición comprende una composición de liberación sostenida en formulación de comprimido.

15 30.- La forma de dosificación oral de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 23, caracterizada además porque la segunda composición comprende una composición de liberación sostenida en forma de múltiples partículas recubiertas con una membrana semipermeable.

20 31.- La formulación de dosificación oral de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 30, caracterizada además porque está recubierta con un recubrimiento entérico.

32.- Una formulación de dosificación oral que comprende un núcleo erosionable que comprende una formulación de dosificación oral de cualquiera de las reivindicaciones 19 a 30 y un recubrimiento erosionable

alrededor del núcleo, donde el recubrimiento erosionable comprende una o más aberturas que se extienden de una forma sustancialmente completa por todo dicho recubrimiento pero no penetran en el núcleo y que comunican el medio de uso con el núcleo, donde la liberación de la rosiglitazona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y donepezil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo desde el núcleo tiene lugar sustancialmente a través de dicha abertura o aberturas y por medio de la erosión del recubrimiento en condiciones de pH predeterminadas.

33.- La formulación de dosificación oral de conformidad con la reivindicación 32, caracterizada además porque la erosión del recubrimiento es dependiente del pH.

34.- La forma de dosificación oral de conformidad con la reivindicación 33, caracterizada además porque el recubrimiento erosionable es un recubrimiento entérico.

35.- La forma de dosificación oral de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 32 a 34, caracterizada además porque las aberturas en el recubrimiento tienen un tamaño en el intervalo de aproximadamente 0.19 a aproximadamente 50.3 mm², que corresponde a una abertura circular que tiene un diámetro en el intervalo de 0.5 mm a 8 mm.

36.- La forma de dosificación oral de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 32 a 35, caracterizada además porque el núcleo comprende capas discretas de la primera y segunda composiciones y el recubrimiento tiene dos aberturas dispuestas de tal forma que una primera

abertura proporciona acceso a la primera composición y una segunda abertura proporciona acceso a la segunda composición.

37.- La forma de dosificación oral de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 36, caracterizada además porque es para uso en la mejora de la función cognitiva en un individuo que padece o es susceptible a deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer u otras demencias.

38.- Un método para mejorar la función cognitiva en un individuo que padece o es susceptible a deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer u otras demencias, comprendiendo el método administrar al individuo una forma de dosificación oral de cualquiera de las reivindicaciones 19 a 36.

39.- El método de conformidad con la reivindicación 38, caracterizado además porque el individuo no es homocigótico para el alelo APOE4.

40.- El método de conformidad con la reivindicación 38, caracterizado además porque el individuo no lleva el alelo APOE4.

41.- Un método para mejorar la función cognitiva en un individuo que padece o es susceptible a MCI, enfermedad de Alzheimer u otras demencias, y que no es homocigótico para el alelo APOE4, que comprende las etapas de: i) investigar al individuo para determinar que el individuo no sea homocigótico para el alelo APOE4; y después ii) administrar una forma de dosificación oral de cualquiera de las reivindicaciones 19 a 36 a dicho individuo.

42.- El método de conformidad con la reivindicación 41, caracterizado además porque la etapa de investigación (i) implica determinar que el individuo lleva una sola copia del alelo APOE4.

43.- El método de conformidad con la reivindicación 41,
5 caracterizado además porque la etapa de investigación (i) implica determinar que el individuo es APOE4-.

44.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 38 a 43, caracterizado además porque el individuo padece o es susceptible a MCI (particularmente MCI amnésico).

10 45.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 38 a 43, caracterizado además porque el individuo padece o es susceptible a la enfermedad de Alzheimer.

46.- La forma de dosificación oral de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 36, caracterizada además porque la rosiglitazona
15 está en forma de maleato de rosiglitazona.

47.- La forma de dosificación oral de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 36, caracterizada además porque el donepezil está en forma de clorhidrato de donepezil.

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende tanto rosiglitazona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como donepezil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que es de utilidad en el tratamiento o profilaxis de la enfermedad de Alzheimer u otras demencias y el deterioro cognitivo leve; la invención también se refiere a formas de dosificación orales que comprenden rosiglitazona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y donepezil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

20

P08/428F

TRADUCCION DE FIGURAS**Figuras 1 y 2**

	Clinical improvement	Mejora clínica
5	Clinical decline	Declive clínico
	Baseline	Línea basal
	Week	Semana

Figura 3

10	Mean change in ADAS-cog	Cambio medio en ADAS-cog
	Weeks of treatment	Semanas de tratamiento

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

GLAXOSMITHKLINE
Attn. Sieburth, Kathryn L.
Corp. Int. Prop. UW2220
709 Swedeland Road, P.O. Box 1539
King of Prussia, PA 19406-0939
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing
(day/month/year)

12/10/2007

Applicant's or agent's file reference

PU61629-1

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/US2006/036597

International filing date
(day/month/year)

20/09/2006

Applicant

SB PHARMCO PUERTO RICO INC.

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.
3. ☐ **With regard to the protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:
- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
- ☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the International application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for International preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until **30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within **20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority

 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Georg Hutterer

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PU61629-1	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/US2006/036597	International filing date (day/month/year) 20/09/2006	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 22/09/2005
Applicant SB PHARMCO PUERTO RICO INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

COMBINATION OF ROSIGLITAZONE AND DONEPEZIL FOR IMPROVEMENT OF COGNITIVE FUNCTION

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. 2
☐ as suggested by the applicant
☒ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

43

International application No
PCT/US2006/036597

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/4439 A61K31/445 A61P25/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 94/09155 A (UNIV DUKE [US]; ROSES ALLEN D [US]; STRITTMATTER WARREN J [US]; SALVES) 28 April 1994 (1994-04-28) cited in the application claims	13,14
X	WO 2005/074917 A (AXONYX INC [US]; BRUINSMA GOSSE [NL]) 18 August 2005 (2005-08-18) cited in the application claims	1-47
X	WO 00/35437 A (MINDSET BIOPHARMACEUTICALS USA [US]; MCINNIS PATRICIA A [US]; CHAIN DA) 22 June 2000 (2000-06-22) cited in the application claims	1-47
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 September 2007

Date of mailing of the international search report

12/10/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Friederich, Martin

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/036597

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/32190 A (UNIV CASE WESTERN RESERVE [US]) 8 June 2000 (2000-06-08) cited in the application claims	1-47
X	----- BORRONI BARBARA ET AL: "ApoE genotype influences the biological effect of donepezil on APP metabolism in Alzheimer disease: evidence from a peripheral model." EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY : THE JOURNAL OF THE EUROPEAN COLLEGE OF NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY JUN 2002, vol. 12, no. 3, June 2002 (2002-06), pages 195-200, XP002453085 ISSN: 0924-977X figure 1 -----	1-47

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/036597

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 3, 8-12, 38-45 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2006/036597

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9409155	A	28-04-1994	AT 262592 T	15-04-2004
			AU 677614 B2	01-05-1997
			AU 5350094 A	09-05-1994
			CA 2142300 A1	28-04-1994
			CN 1092525 A	21-09-1994
			CN 1525168 A	01-09-2004
			DE 69333461 D1	29-04-2004
			DE 69333461 T2	24-03-2005
			DE 625212 T1	02-11-2000
			EP 0625212 A1	23-11-1994
			ES 2148116 T1	16-10-2000
			FI 951701 A	10-04-1995
			JP 3265577 B2	11-03-2002
			JP 7502418 T	16-03-1995
			NO 951383 A	07-04-1995
			NZ 257215 A	20-12-1996
			US 5508167 A	16-04-1996
WO 2005074917	A	18-08-2005	AU 2005210623 A1	18-08-2005
			CA 2553033 A1	18-08-2005
			EP 1718294 A1	08-11-2006
			JP 2007519738 T	19-07-2007
WO 0035437	A	22-06-2000	AU 2192000 A	03-07-2000
			CA 2355645 A1	22-06-2000
			EP 1140081 A2	10-10-2001
			JP 2002532416 T	02-10-2002
WO 0032190	A	08-06-2000	AU 765528 B2	18-09-2003
			AU 2031200 A	19-06-2000
			CA 2352494 A1	08-06-2000
			EP 1133294 A1	19-09-2001
			JP 2002536294 T	29-10-2002
			KR 20050067240 A	30-06-2005
			US 6191154 B1	20-02-2001

PATENT COOPERATION TREATY

147

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

PCT

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2006/036597

International filing date (day/month/year)
20.09.2006

Priority date (day/month/year)
22.09.2005

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K31/4439 A61K31/445 A61P25/28

Applicant
SB PHARMCO PUERTO RICO INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Friederich, Martin

Telephone No. +49 89 2399-7860



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2006/036597

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**International application No. .
PCT/US2006/036597**Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability**

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

- ☐ the entire international application
- ☒ claims Nos. 3.8-12,38-45 (with respect to industrial applicability)

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 3.8-12,38-45 relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b).
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See Supplemental Box for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2006/036597

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-12,15-47</u>
	No: Claims	<u>13,14</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-12,15-47</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1,2,4-7,13-37,46,47</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2006/036597

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 3, 8-12 and 38-45 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents:

- D1: WO 94/09155 A (UNIV DUKE [US]; ROSES ALLEN D [US]; STRITTMATTER WARREN J [US]; SALVES) 28 April 1994 (1994-04-28) cited in the application
- D2: WO 2005/074917 A (AXONYX INC [US]; BRUINSMA GOSSE [NL]) 18 August 2005 (2005-08-18) cited in the application
- D3: WO 00/35437 A (MINDSET BIOPHARMACEUTICALS USA [US]; MCINNIS PATRICIA A [US]; CHAIN DA) 22 June 2000 (2000-06-22) cited in the application
- D4: WO 00/32190 A (UNIV CASE WESTERN RESERVE [US]) 8 June 2000 (2000-06-08) cited in the application
- D5: BORRONI BARBARA ET AL: "ApoE genotype influences the biological effect of donepezil on APP metabolism in Alzheimer disease: evidence from a peripheral model." EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY : THE JOURNAL OF THE EUROPEAN COLLEGE OF NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY JUN 2002, vol. 12, no. 3, June 2002 (2002-06), pages 195-200, XP002453085 ISSN: 0924-977X

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)

International application No.

PCT/US2006/036597

Art. 33(2) The present application does not meet the requirements of Article 33(2) PCT, because the subject-matter of **claims 13 and 14** does not appear to be new in the sense of Article 33(2) PCT.

The use of a composition for the treatment of a disease cannot be considered as a limiting feature for a screening method (see claims 13 and 14).

D1 discloses the screening of Alzheimer patients for APOE4.

The subject-matter of **claims 13 and 14** is therefore not considered to be new (Article 33(2) PCT).

Art. 33(3) The subject-matter of **claims 1-12 and 15-47** is not considered to involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

D5 discloses the use of donepezil for the treatment of Morbus Alzheimer (AD) in APOE4 negative patients, from which the subject-matter of **claims 1-12 and 15-47** differs in that donepezil is combined with rosiglitazone.

The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as how to provide an improved medicament for the treatment of AD.

Yet, it is known from the teaching of D3 or D4 that rosiglitazone is useful for the treatment of AD.

Yet, D2 teaches the combined use of insulin sensitizers as rosiglitazone together with phenserine compounds as donepezil for the treatment of dementia.

Taking into account the teaching of the cited prior art the following reasoning applies:

With respect to the subject-matter of the remaining **claims 1-12 and 15-47** the

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2006/036597

applicant's attention is drawn to the fact that there seems to be no basis for inventive step within the present application as filed since no evidence can be found that the features which are novel result in a solution of the posed problem which could not have been foreseen by the skilled person.

Being aware of the teaching of D5 the skilled person performed an arbitrary choice out of one list containing all Alzheimer medicaments to select.

Since there is no surprising effect resulting from that choice, the solution proposed in **claims 1-12 and 15-47** of the present application is not considered to be inventive in the sense of Article 33(3) PCT.

It has not been shown in the present application that the claimed combination shows any improvement over the monotherapy with donepezil or rosiglitazone. It is therefore not clear, wherein the contribution to the prior art may reside.

Art. 33(4) The subject-matter of **claims 1, 2, 4-7, 13-37, 46 and 47** is considered to be industrially applicable in the sense of Art. 33(4) PCT.

For the assessment of the present **claims 3, 8-12 and 38-45** on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
5 April 2007 (05.04.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/038112 A3

(51) International Patent Classification:
A61K 31/4439 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2006/036597

(22) International Filing Date:
20 September 2006 (20.09.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/719,353 22 September 2005 (22.09.2005) US
60/727,377 17 October 2005 (17.10.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **SB PHARMCO PUERTO RICO INC.** [US/US]; The Prentice Hall Corp. System, c/o FGR Corporate Services, Inc. BBV Tower, 8th Floor, 254 Munoz Rivera Avenue, San Juan, Puerto Rico 00921 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **ROSES, Allen, D.** [US/US]; c/o GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, P.O. Box 13398, Dur, NC 27709 (US). **HEAFIELD, Joanne** [GB/GB]; c/o GlaxoSmith Kline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB). **SAUNDERS, Ann, M.** [US/US]; c/o GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, P.O. Box 13398, Dur, NC 27709 (US).

(74) Agents: **SIEBURTH, Kathryn, L.** et al.; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property, UW2220, 709 Swedeland Road, P.O. Box 1539, King Of Prussia, PA 19406-0939 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))
- of inventorship (Rule 4.17(iv))

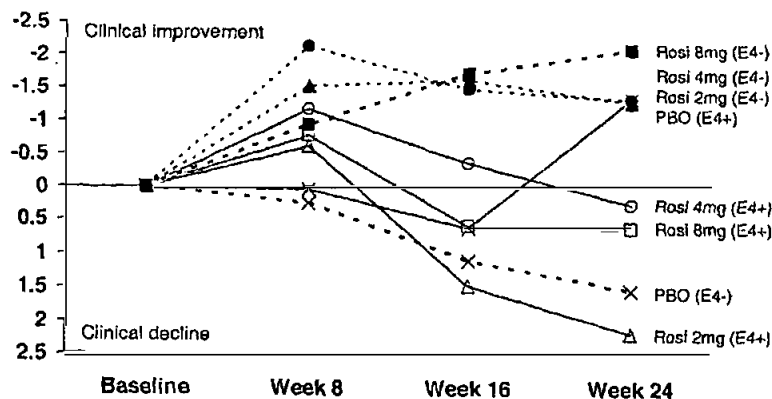
Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(88) Date of publication of the international search report:
6 December 2007

[Continued on next page]

(54) Title: COMBINATION OF ROSIGLITAZONE AND DONEPEZIL FOR IMPROVEMENT OF COGNITIVE FUNCTION



(57) Abstract: The invention relates *inter alia* to a pharmaceutical composition comprising both rosiglitazone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and donepezil or a pharmaceutically acceptable salt thereof which is of use in the treatment or prophylaxis of Alzheimer's disease or other dementias and mild cognitive impairment. The invention also relates to oral dosage forms comprising rosiglitazone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and donepezil or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

WO 2007/038112 A3

60

WO 2007/038112 A3



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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/036597

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/4439 A61K31/445 A61P25/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 94/09155 A (UNIV DUKE [US]; ROSES ALLEN D [US]; STRITTMATTER WARREN J [US]; SALVES) 28 April 1994 (1994-04-28) cited in the application claims	13, 14
X	WO 2005/074917 A (AXONYX INC [US]; BRUINSMA GOSSE [NL]) 18 August 2005 (2005-08-18) cited in the application claims	1-47
X	WO 00/35437 A (MINDSET BIOPHARMACEUTICALS USA [US]; MCINNIS PATRICIA A [US]; CHAIN DA) 22 June 2000 (2000-06-22) cited in the application claims	1-47
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 September 2007

Date of mailing of the international search report

12/10/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Friederich, Martin

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/036597

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/32190 A (UNIV CASE WESTERN RESERVE [US]) 8 June 2000 (2000-06-08) cited in the application claims	1-47
X	BORRONI BARBARA ET AL: "ApoE genotype influences the biological effect of donepezil on APP metabolism in Alzheimer disease: evidence from a peripheral model." EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY : THE JOURNAL OF THE EUROPEAN COLLEGE OF NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY JUN 2002, vol. 12, no. 3, June 2002 (2002-06), pages 195-200, XP002453085 ISSN: 0924-977X figure 1	1-47

08

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/036597

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 3, 8-12, 38-45 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; It is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/036597

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9409155	A	28-04-1994	AT 262592 T	15-04-2004
			AU 677614 B2	01-05-1997
			AU 5350094 A	09-05-1994
			CA 2142300 A1	28-04-1994
			CN 1092525 A	21-09-1994
			CN 1525168 A	01-09-2004
			DE 69333461 D1	29-04-2004
			DE 69333461 T2	24-03-2005
			DE 625212 T1	02-11-2000
			EP 0625212 A1	23-11-1994
			ES 2148116 T1	16-10-2000
			FI 951701 A	10-04-1995
			JP 3265577 B2	11-03-2002
			JP 7502418 T	16-03-1995
			NO 951383 A	07-04-1995
			NZ 257215 A	20-12-1996
			US 5508167 A	16-04-1996
WO 2005074917	A	18-08-2005	AU 2005210623 A1	18-08-2005
			CA 2553033 A1	18-08-2005
			EP 1718294 A1	08-11-2006
			JP 2007519738 T	19-07-2007
WO 0035437	A	22-06-2000	AU 2192000 A	03-07-2000
			CA 2355645 A1	22-06-2000
			EP 1140081 A2	10-10-2001
			JP 2002532416 T	02-10-2002
WO 0032190	A	08-06-2000	AU 765528 B2	18-09-2003
			AU 2031200 A	19-06-2000
			CA 2352494 A1	08-06-2000
			EP 1133294 A1	19-09-2001
			JP 2002536294 T	29-10-2002
			KR 20050067240 A	30-06-2005
			US 6191154 B1	20-02-2001

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-028928- -00000-0000

Fecha: 2008-03-19 16:12:04
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACION
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 159



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente: ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud: ☒
- ◆ Descripción de la invención: ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes: ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas: ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial: ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud: ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño: ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas: ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado: ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud: ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado: ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas: ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Claudia M. Neva Cortes
Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Corinutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

161

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
SB PHARMCO PUERTO RICO INC

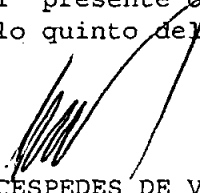
REFERENCIA	Radicación No.	8 28928
	Solicitud internacional	PCT/US2006/036597
	Fecha inicio fase nacional	22/04/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	5483

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 25 ABR. 2008
adpall