

Señor Superintendente
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERC
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-117646- -00019-0000

Fecha: 2013-08-01 16:50:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 61

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 412

Referencia: Expediente No. 08.117.646
Asunto: Solicitud de patente para
**MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN INHIBIDORES DE
DPP IV DERIVADOS DE XANTINA CON PRINCIPIOS
ACTIVOS ANTIDIABÉTICOS**
Solicitante: **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**
Fecha de solicitud: 05 de noviembre de 2008

I. RECURSO VÍA GUBERNATIVA

Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**, solicitante de la patente de la referencia, por el presente escrito atentamente manifiesto a usted que debidamente notificada de la Resolución No. **36983** del 20 de junio de 2013, interpongo en su contra el recurso de **REPOSICIÓN**, para que sea revocada y en consecuencia se conceda el privilegio de patente de invención para **"MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN INHIBIDORES DE DPP IV DERIVADOS DE XANTINA CON PRINCIPIOS ACTIVOS ANTIDIABÉTICOS"** a favor de **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**.

II. OPORTUNIDAD DE LA IMPUGNACIÓN

La Resolución No. **36893** del 20 de junio, fue notificada el veinticinco (25) de julio de dos mil trece (2013), por lo que el término para interponer el recurso de reposición

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 652 - Tel: (57-4) 604 4794 Ext. 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 604 4731 - COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

vence el primero (1) de agosto de dos mil trece (2013). En consecuencia, me encuentro dentro de la oportunidad legal.

III. LA DECISIÓN RECURRIDA

3.1 Mediante la Resolución objeto de la presente impugnación, el Superintendente de Industria y Comercio decidió:

3.1.1 Negar el privilegio de patente para la invención **"MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN INHIBIDORES DE DPP IV DERIVADOS DE XANTINA CON PRINCIPIOS ACTIVOS ANTIDIABÉTICOS"**

3.2 En la parte motiva de la providencia, se mencionaron los siguientes fundamentos:

3.2.1 Que la(s) reivindicación(es) 1 a 13, no cumple(n) con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

3.2.2 Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486: "Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica". En el presente caso, la combinación reclamada en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a "Una combinación de medicamentos, preferiblemente una composición, de un inhibidor de DPP IV de la fórmula (I) con..." (Pág. 25 del radicado N° 08-11764600014-0000).

3.2.3 El documento D3 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una combinación que comprende una combinación de un compuesto inhibidor DPP-IV de fórmula (II) (Pág. 241, reivindicación 17; Pág. 81, Líneas 24 - 30) y un agente de biguanida (Pág. 237 reivindicación 1). El documento D3 enseña que la composición de combinación que comprende un inhibidor de DPP-IV y una biguanida aumenta el efecto del

péptido circulante similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y/o el péptido circulante similar al glucagón tipo 2 (GLP-2) (Pág. 237, reivindicaciones 1 y 2), así como su utilidad en enfermedades como la diabetes, obesidad, hiperlipidemia y enfermedades gastrointestinales (Pág. 244, reivindicación 26).

- 3.2.4 El documento D3 adicionalmente revela como agente de biguanida la metformina (Pág. 244, reivindicación 24) y que la dosis del inhibidor de DPP-IV para administración oral se encuentra entre 0,1 a 100 mg/día (Pág. 84, Líneas 2 - 5).
- 3.2.5 Por su parte, el documento D1 revela un compuesto de fórmula (I) inhibidor de DPP IV (Pág. 1. Líneas 6 - 19).
- 3.2.6 La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la combinación divulgada en el documento D3 consiste en los compuestos inhibidores de DPP-IV de fórmula (I) seleccionados.
- 3.2.7 El efecto que logra incluir los compuestos específicos es la obtención de una composición de combinación útil para el tratamiento de la diabetes tipo 2 y la pre-diabetes.
- 3.2.8 Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo obtener una composición de combinación útil para el tratamiento de la diabetes y la pre-diabetes alternativa a la divulgada en el documento D3".
- 3.2.9 Sin embargo, el documento D1 divulga compuestos de fórmula (I) inhibidores de DPP- IV (Pág. 18, Ei. 1 (29); Pág. 20, Ei. 1 (37); Pág. 22. Ej. 1 (50); Pág. 26, Ej. 1 (79) y Pág. 26, Ej. 1 (80)) que coinciden con el compuesto de fórmula (I) de la solicitud como se muestra en la tabla.

- 3.2.10 Respecto a la combinación de compuestos de fórmula (I) con otros compuestos como glitazonas, tioglitazonas o telmisartán, no se observa ningún efecto técnico inesperado como consecuencia de la combinación.
- 3.2.11 En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia seleccionaría e introduciría los compuestos dados a conocer en el documento D1 como inhibidores de DPP-IV en la composición que contiene la combinación divulgada en el documento D3 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual la materia reclamada se considera obvia.
- 3.2.12 Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 a 13 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.
- 3.2.13 Es oportuno aclarar que, contrario a lo afirmado por la solicitante, la referencia a una "combinación libre" en el capítulo reivindicatorio, específicamente en la reivindicación 9, no es aceptable puesto que solo son susceptibles de patentabilidad los productos y procedimientos, y en este caso la referencia a una combinación en forma libre no es clara porque abre la posibilidad a que el solicitante este reclamando un método de tratamiento derivado de la administración secuencial de los ingredientes activos.
- 3.2.14 La solicitante afirma que los inhibidores de DPP-IV utilizados en la combinación del documento D3 difieren estructuralmente de los inhibidores DPP-IV de la presente solicitud, específicamente en los significados de los sustituyentes R1 y R2 y en el grupo piperazino como T1. Además agrega que el reemplazo del piperazino en C-B por el grupo 3-aminopiperidino da como resultado un increíble aumento de la potencia. Al respecto, se aclara que determinar la actividad de compuestos de fórmula (I) revelados en el documento D1 no le otorga nivel inventivo a la combinación de la solicitud.
- 3.2.15 En referencia al argumento de la solicitante, según el cual el estudio del tratamiento de pacientes con inhibidores DPP-IV de fórmula (I) y metformina

exhibe una disminución importante del peso corporal de línea base comparado con una ganancia de peso en pacientes a los cuales se les administró el medicamento antidiabético glimepirida, y que por otra parte, es menos frecuente la hipoglucemia con la administración de un inhibidor DPP-IV de fórmula (I) y metformina, es necesario resaltar que el documento D3 revela el efecto sinérgico producido al administrar compuestos inhibidores de DPP-IV con el mismo núcleo farmacofórico que los compuestos de fórmula (I) de la solicitud y agentes de biguanida como la metformina, por lo tanto no existe ningún efecto técnico inesperado derivado de la combinación reclamada en la solicitud.

IV. OBJETO DEL RECURSO

De acuerdo con los argumentos que expongo a continuación, solicito atentamente a su Despacho lo siguiente:

- 4.1 Revocar la Resolución No. **36893** del 20 de junio de 2013.
- 4.2 Conceder el privilegio de patente de invención para **“MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN INHIBIDORES DE DPP IV DERIVADOS DE XANTINA CON PRINCIPIOS ACTIVOS ANTIDIABÉTICOS”** a favor de **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**.

V. PRESENTACIÓN DE UNA SOLICITUD DIVISIONAL Y MODIFICACIÓN DE UNA SOLICITUD EN TRÁMITE

En virtud del Artículo 36 de la Decisión 486 mediante el cual se establece la posibilidad de dividir la solicitud en dos o más fraccionarias, se presenta en esta oportunidad una solicitud divisional, junto con un pliego reivindicatorio conformado por 25 reivindicaciones, el cual es una parte de la solicitud originalmente presentada.

Teniendo en cuenta que se cumplen con los requerimientos exigidos por el artículo mencionado, se solicita atentamente dar trámite a esta solicitud divisional.

VI. FUNDAMENTOS DEL RECURSO

Respetuosamente me permito disentir de lo expuesto por ese Despacho en la Resolución objeto del presente recurso, ya que el estudio de la presente solicitud fue llevado a cabo en contravención de la legislación aplicable, y porque los hechos del caso no fueron estudiados de forma adecuada, llegando a una conclusión errada respecto al nivel inventivo de la solicitud de mi representada.

6.1 De lo establecido por la Normatividad Andina en relación al nivel inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 establece que *“se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”*.

La cuestión a ser evaluada por el señor Examinador es si la invención reivindicada es o no evidente para un técnico en la materia, no sólo estableciendo las diferencias entre el estado de la técnica más cercano, sino también probando que la materia reivindicada se derivó o no de manera evidente a partir de dicho estado de la técnica. En el presente caso, la solución del problema técnico proporcionado por la presente invención no se deriva de manera evidente del documento D3, ni en su combinación con D1, ni existe alguna indicación que lleve a la persona versada a la materia a modificar lo divulgado en dicho(s) documento(s) para llegar a lo reivindicado en la presente solicitud, contrario a lo expresado por el señor Examinador.

En cuanto a la combinación o mezcla de elementos conocidos, el Tribunal Andino de Justicia se pronunció en el proceso 88-IP-2005 de la siguiente manera:

“En relación con los requisitos atinentes al nivel inventivo y a la novedad de la invención se presentan algunos casos dudosos que merecen un análisis especial, ya que al aplicar las reglas arriba citadas no es tan fácil determinar su novedad y su altura inventiva.

Uno de esos casos es el que se presenta en relación con la combinación o mezcla de medios o elementos conocidos, que impone que, en primer lugar, el examinador establezca si lo que se trata de patentar es una combinación o una simple agregación de elementos. Al efecto, vale la pena citar que: ***"Se podría diferenciar la combinación de elementos de la simple agregación. La primera es la sinergia de los elementos de forma tal que se genera uno nuevo con propiedades distintas, de tal manera que el nuevo elemento sólo es resultado de dicha combinación sin que puedan determinarse los elementos por separado; la segunda se da cuando los elementos se mantienen intactos en cuanto a su efecto fundamental y, por lo tanto, son claramente distinguibles unos de otros, es decir, no hay una sinergia o combinación intrínseca de los elementos"***.¹

Pero dicha distinción no puede llevar a priori una conclusión ya que no se puede predicar instantáneamente falta de nivel inventivo de uno o de otro, ya que en ambos cabe analizar siempre el caso concreto; es el primero el que ofrece una mayor importancia en cuanto al presente asunto y el que podría presentar mayor discusión en cuanto al nivel inventivo.

Daniel R. Zucherino, en su libro "PATENTES DE INVENCION", trata el tema y reconoce la complejidad en determinar un nuevo resultado:

"Se reconoce que hay invento cuando se utilizan medios ya conocidos, pero combinados por primera vez en forma tal, que de su combinación deriva un resultado distinto del dado por cada uno de los medios, o por otras combinaciones conocidas."

*Claro está que en la práctica, resulta a veces difícil determinar si existe un "nuevo resultado", porque éste puede consistir incluso en un resultado mejor que el conocido (por ejemplo, la calidad sonora de un disco compacto con un disco de vinilo). Si el aporte implica un adelanto y se ha hecho alguna contribución novedosa y útil, se considera que hay invento."*²

En consideración al tema tratado, no le es dable a las oficinas de patentes de los Países Miembros hacer un análisis apriorístico en contra del invento. Lo que debe hacer la oficina de patentes respectiva, al realizar un análisis del nivel inventivo de agregaciones o de combinaciones o mezclas de elementos, es establecer si con el estado de la técnica actual, dicho producto, así sea por combinación de elementos conocidos, no es obvio ni evidente para un técnico medio en la materia. **Es decir, no es acorde con el espíritu de la normativa sobre patentes, que de un simple análisis consistente en que si el producto se**

¹ Esta distinción la podemos encontrar en los cursos sobre patentes dictados por la Dra. ZAMUDIO, Teodora, profesora de la Universidad de Buenos Aires. Publicado en la página www.dpi.bioetica.org/patfondo.htm.

² ZUCCHERINO, Daniel R. "PATENTES DE INVENCION", Gráfica laf s.r.l, Buenos Aires, 1998, Pág. 72.

genera de elementos conocidos, se concluya per se que no tiene nivel inventivo.

Una combinación de elementos conocidos, dependiendo del caso particular debe ser novedosa, con actividad inventiva y susceptible de aplicación industrial, es decir, debe cumplir los tres requisitos que establece la norma comunitaria, sin que quepa necesariamente hacer dicho análisis en relación con cada componente cuando se trata de patentar este tipo de mezclas o combinaciones.

El Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina sobre el tema, ha sostenido lo siguiente:

“La novedad no es un requisito que deban cumplir todos y cada uno de los componentes que conforman la invención, pudiendo incluso ser conocidos individualmente la totalidad de tales elementos, si combinados entre ellos dan lugar a un objeto o a un procedimiento desconocido anteriormente. En efecto, ninguna invención aparece de la nada; por el contrario, toda innovación requiere aplicar conocimientos y objetos previamente creados o descubiertos por la humanidad, los cuales constituirán la «materia prima» para desarrollar un nuevo producto o procedimiento.

*En este sentido, el invento constituye una derivación del estado de la técnica, pero, para calificar su carácter de patentable, es preciso determinar si dicha derivación no resulta evidente para una persona normalmente versada en la materia técnica. Surge, por consiguiente, un requisito adicional al de la novedad: el nivel inventivo, del cual se desprende que la invención, además de no ser obvia para un experto medio, debe ser siempre el resultado de una actividad creativa del hombre, **sin que ello signifique que para alcanzar la regla técnica propuesta, no se puedan utilizar procedimientos o métodos comunes o ya conocidos en el área técnica correspondiente. Específicamente en el área de los inventos químicos y biotecnológicos sucede con frecuencia que aplicando procedimientos conocidos pueden obtenerse resultados inesperados para una persona normalmente versada en la materia. Por ello, el juicio del nivel inventivo no puede ser elaborado con criterios generales, sino que dependerá de las especiales circunstancias de cada caso.**”* (Proceso 21-IP-2000. Interpretación Prejudicial de 27 de octubre de 2000).

Es conveniente señalar que la normativa andina sobre patentes no estipula nada sobre el tema, como si lo hacen otras legislaciones como la Ley de patentes argentina, artículo 6, inciso f), pero de ello no surge que con base en las normas que regulan la materia, las oficinas de patentes puedan hacer un examen apriorístico de la altura inventiva en casos como el de combinación de elementos conocidos para denegar la patente de invención.

Aún bajo consagraciones legales sobre el tema, lejos de sus problemas sintácticos y de técnica legislativa, es importante tener presente que respecto de los casos dudosos se previene al operador jurídico del supuesto de hecho, es decir, de hacer un análisis simple y apriorístico de la situación presentada y dudosa.”
(resaltado nuestro)

6.2 Del incorrecto análisis de nivel inventivo hecho por el examinador

6.2.1 Primero queremos destacar que en el presente caso el señor Examinador ha realizado un examen a priori a partir del conocimiento que ha tenido de las enseñanzas de la presente invención, incurriendo en un error al evaluar el nivel inventivo como inexistente en la presente solicitud, y no ha demostrado a partir del documento citado D1, que el experto en la materia hubiera sido (no que hubiera podido ser) guiado, directamente y sin esfuerzo intelectual, a la combinación reivindicada en la presente invención.

6.2.2 El examinador no ha tenido en cuenta que **lo que se evalúa en el presente caso es una combinación de compuestos y no una simple agregación de elementos**. Por favor nótese que el argumento del examinador se centra en determinar que la diferencia entre D3 y la reivindicación 1 son los compuestos inhibidores de DPP-IV de fórmula (I) seleccionados, pero según él, D1 divulga este tipo de inhibidores. Es decir, para el examinador el unir un compuesto de un antecedente con otro documento de un antecedente diferente, resulta en una composición que según él no tiene efecto técnico inesperado. Por favor nótese que el examinador no ha hecho análisis alguno sobre los efectos sino que juzga a priori que la unión de dos elementos es evidente. Aún más, nótese que lo dicho por el examinador resulta ser una opinión personal pues no existe ningún sustento técnico para defender su hipótesis. En consecuencia, el examinador obra en contravía de lo que dicta el Tribunal de Justicia Andino.

6.2.3 Por favor noten que el Tribunal ha dicho que la distinción entre agregación y combinación no puede llevar a priori una conclusión ya que no se puede predicar instantáneamente falta de nivel inventivo de uno o de otro, ya que en ambos cabe

analizar siempre el caso concreto. Sin embargo, el examinador sin ningún análisis de fondo concluye que existe falta de nivel inventivo. Insistimos que no existe un análisis que permita concluir la falta de nivel inventivo salvo las opiniones del examinador.

- 6.2.4 El Examinador deliberadamente no ha tenido en cuenta que los inhibidores de DPP-IV utilizados en la combinación experimental en el documento D3 (2498423) o son del tipo dipéptido (Val-Pir) o todos difieren en al menos tres características estructurales de los inhibidores DPP-IV de la presente solicitud (Ejemplo 4, compuestos 82, 119, 120, 122, 229, 267; difieren específicamente en los significados del sustituyente R1, el sustituyente R2 y el grupo piperazino como T1). Por favor tenga presente que es claro que los compuestos de la presente invención son inventivos en sí mismos porque no son sugeridos para realizar las combinaciones, algo que no ha tenido en cuenta el Examinador. Por tanto, el Examinador antepone apreciaciones personales sin sustento a la verificación del nivel inventivo de una solicitud de patente; esto invalida totalmente el análisis hecho dado que las conclusiones a las que llega el examinador no han tenido una demostración, ni un silogismo claro sobre lo que se pueda trabajar.
- 6.2.5. El examinador se equivoca totalmente al expresar que *"se aclara que determinar la actividad de compuestos de fórmula (I) revelados en el documento D1 no le otorga nivel inventivo a la combinación de la solicitud"*. El examinador olvida que *"el juicio del nivel inventivo no puede ser elaborado con criterios generales, sino que dependerá de las especiales circunstancias de cada caso"* y que de acuerdo a lo establecido en el Tribunal *"Se reconoce que hay invento cuando se utilizan medios ya conocidos, pero combinados por primera vez en forma tal, que de su combinación **deriva un resultado distinto del dado por cada uno de los medios, o por otras combinaciones conocidas**"*. En consecuencia, descalificar un análisis de actividad no sólo es desconocer evidencia clave para analizar el nivel inventivo de un desarrollo, sino que además va en contravía de lo señalado por la Jurisprudencia vigente.

6.2.6 Además de lo anterior, queremos resaltar que el examinador no tuvo en cuenta buena parte de los argumentos esgrimidos y demostraciones manifiestas en relación a la altura inventiva de la presente solicitud. Esto en consecuencia, viola el derecho al debido proceso, toda vez que se ha ignorado el material probatorio que daría derecho al privilegio solicitado. Dentro de los argumentos no tenidos en cuenta se encuentran:

- Todos los inhibidores DPP-IV usados en la combinación experimental en D3 comprenden un grupo piperazino como T1, mientras que los inhibidores DPP-IV del tipo xantino de la presente invención tienen un grupo 3-aminopiperidino en la posición 8, lo cual tiene una influencia positiva y mejorada respecto a la actividad inhibitoria DPP-4
- La tabla 1 del anexo del memorial radicado el 28 de mayo de 2013 muestra los resultados de variaciones en N-7 y C-8 de algunos compuestos xantino respecto a la actividad inhibitoria DPP-4, y en particular, el reemplazo del piperazino en C-8 por el grupo 3-aminopiperidino da como resultado un increíble aumento de la potencia
- Los inhibidores DPP IV de las reivindicaciones “destacan de inhibidores de DPP IV estructuralmente equiparables, dado que unen un extraordinario poder de acción y duración del efecto con favorables propiedades farmacológicas, selectividad del receptor y un favorable perfil de efectos secundarios o determinan, en combinación con otros principios activos farmacéuticos, inesperadas ventajas o mejoras en la terapia” (página 12).
- La linagliptina (BI 1356), un inhibidor DPP-4 particularmente preferido, utilizado de acuerdo con la presente invención, inhibe la DPP-4 de forma más efectiva y con mayor duración que los otros principales inhibidores de DPP-4 vildagliptina, sitagliptina, saxagliptina y alogliptina, y por lo tanto, es potente a dosis terapéuticas bajas y con larga duración.

- Los efectos de la combinación de la presente solicitud poseen el potencial de tener tratamientos individualizados más efectivos y/o un control glucémico sostenido, intensivo y mejorado y/o con efectos beneficiosos pancreáticos y/o extrapancreáticos que van más allá de la disminución de la hiperglucemia, lo cual se traduce en mejores usos terapéuticos particulares y/o beneficios (tal como lo relacionado con la protección beneficiosa micro- o macro-vascular), incluyendo, y en particular, combinaciones con otras sustancias activas y sus efectos glucémicos, metabólicos y/o vasculares, que involucran pacientes en riesgo.
- La combinación de un inhibidor DPP-IV de la presente invención junto con otros medicamentos orales antihiper glucémicos son tolerados adecuadamente, de forma general, en los ensayos clínicos, con ninguno o mínimos efectos en el peso corporal (aun cuando se administran en combinación con otros antidiabéticos usualmente asociados a la ganancia de peso), y generalmente están asociados con una muy baja incidencia de hipoglucemia, por ejemplo.
- Otro efecto beneficioso y sorprendente de la presente combinación es que, ya que el inhibidor DPP-IV de acuerdo con las reivindicaciones 6-8 y 11 (linagliptina) no tiene un efecto inhibitorio significativo sobre el citocroma P450 (CYP) 3A4 y es difícilmente metabolizado en el cuerpo del paciente, es poco probable el riesgo mayor de interacciones con otros medicamentos respectivos. Así, no se requiere un ajuste de dosificación para la co-medición con inhibidores del CYP3A4 (contrario al otro inhibidor de DPP-IV saxagliptina que necesita un ajuste de dosis si se administra de forma concurrente con medicamentos que inhiben fuertemente el CYP3A4/5).
- En general, el mejor balance total entre potencia y las características y las características farmacocinéticas clínicas de distribución, metabolismo y eliminación pueden observarse con la linagliptina (el inhibidor DPP-IV descrito en las reivindicaciones 6-8, 11), sobre la vildagliptina, saxagliptina, sitagliptina y alogliptina.

- En los pacientes diabéticos tipo 2 que no están adecuadamente controlados con otro medicamento oral antihiper glucémico, la combinación de un inhibidor DPP-IV de acuerdo con la presente invención con dicho otro medicamento antihiper glucémico proporciona un beneficio terapéutico a dichos pacientes. Especialmente, en los pacientes diabéticos tipo 2 que no están adecuadamente controlados con metformina, la combinación complementaria de linagliptina a la terapia con metformina ya existente da como resultado una mejora significativa clínicamente en el control de la glicemia, sin ganancia de peso o riesgos incrementados de hipoglucemia; así, tal combinación provee ciertamente un efecto “sinérgico” (cooperativo, complementario o mejorador).
- Como conclusión, es claro que la presente invención presenta varios efectos inesperados y sorprendentes que no hubieran podido ser derivados de forma directa y sin esfuerzo inventivo, a partir de cualquiera de los antecedentes citados, solos o en combinación.

En consecuencia, es claro que el examinador no tuvo en cuenta buena parte de los argumentos que demuestran que la presente solicitud además de novedosa posee la altura inventiva necesaria para que se conceda el privilegio solicitado.

6.3 Nuevo capítulo reivindicatorio

Con el ánimo de resaltar aún más el carácter inventivo de la presente solicitud, nos permitimos presentar un nuevo capítulo reivindicatorio que incluye las siguientes modificaciones:

- En la nueva reivindicación 1 se han limitado los compuestos inhibidores de DPP IV
- En la nueva reivindicación 1 se han limitado los rangos para las dosis de administración oral
- En la nueva reivindicación 1 se han limitado las sustancias activas que acompañan a los compuestos inhibidores de DPP IV

- En las demás reivindicaciones se han limitado las modalidades particulares de la invención

Por favor nótese que el presente capítulo reivindicatorio es una limitación del capítulo estudiado por Su Despacho y por consiguiente cumple con todos los requerimientos para que sea aceptado y estudiado.

6.4 La presente solicitud sí tiene nivel inventivo

Con el fin de demostrar que la presente solicitud cumple con el requisito de nivel inventivo, se pone de presente lo siguiente:

6.4.1 En primer lugar queremos llamar la atención del grave error que comete el examinador al afirmar que “determinar la actividad de compuestos de fórmula (I) revelados en el documento D1 no le otorga nivel inventivo a la combinación de la solicitud”.

Queremos resaltar que el hecho que los compuestos de fórmula (I) (que incluyen los compuestos relacionados en la presente reivindicación 1) son mucho mejores o presentan un progreso significativo con lo relacionado con los compuestos del estado del arte más cercano de fórmula (II) en D3, conlleva a una demostración clara de la altura inventiva de la presente solicitud. Aún más, la combinación de la presente solicitud presenta un salto inesperado en el arte conocido por las mejoras sustanciales y los efectos técnicos alcanzados de la presente combinación sobre lo revelado en D3.

Iniciando desde el estado del arte más cercano, con la tarea de suministrar un componente inhibidor de DPP IV, no es obvio para la persona versada en la materia reemplazar los inhibidores de DPP IV de D3 por los componentes inhibidores de la presente solicitud, dado que el antecedente no relaciona resultados como los enseñados aquí (tales como efectos de larga duración a bajas dosis, más efectiva

inhibición de DPP IV y persistencia en el tiempo de dicha inhibición, en comparación a otros inhibidores como la vildagliptina, sitagliptina, saxagliptina, y alogliptina, etc.)

Es claro que el examinador presenta un análisis ex pos facto y sus argumentaciones ambiguas y vagas en relación a que los presentes inhibidores de DPP IV pueden ser una elección entre las múltiples y numerosas posibles opciones, no puede ser una metodología válida para determinar la altura inventiva de un desarrollo.

Por favor noten que la inventiva no es una cuestión de si las características de la invención reclamada pueden ser aleatoriamente ensambladas de pedazos de divulgaciones del arte previo, sino de cómo una persona versada en el arte podría inevitablemente llegar a la invención reclamada teniendo en cuenta las enseñanzas de dicho arte previo.

En un análisis ex post facto y en posesión del conocimiento y los resultados de esta invención es posible alegar obviedad a partir del estado del arte. Sin embargo, la legislación y la jurisprudencia vigente indican claramente que esto no se puede hacer.

Los efectos favorables indicados en el contexto de los compuestos de fórmula (I) (que incluyen efectos de larga duración a bajas dosis) son algo destacado, un principio (innato, funcional y fundamental), un factor (de correlación e impacto) una característica particular, o frecuentemente un prerrequisito o precondition para demostrar una utilidad o efecto de la materia reivindicada y sirve como evidencia para remarcar una utilidad o efecto de la combinación.

En consecuencia, la afirmación hecha por el examinador corresponde a una apreciación personal sin sustento y en contravía de la legislación y jurisprudencia vigente. Por consiguiente, no puede tenerse como válido un concepto que carece de soporte y viola los derechos de mi apoderada, al no haber sido llevado de manera adecuada y siguiendo los lineamientos que la jurisprudencia dicta que se deben seguir.

6.4.2 El examinador considera a D3 como el estado del arte más cercano.

En relación a dicha apreciación del examinador queremos destacar que los inhibidores de DPP IV empleados en las combinaciones experimentales de D3 (CA2498423) son del tipo dipéptido (Val-Pir) o todos (Ejemplo 4, compuestos 82, 119, 120, 122, 229, 267) difieren en al menos tres características estructurales de los inhibidores DPP-IV de la presente solicitud (específicamente en los significados del sustituyente R1, el sustituyente R2 y el grupo piperazino como T1).

De lo anterior se tiene que el examinador comete un grave error al afirmar que los inhibidores de DPP IV de la presente invención presentan el mismo grupo farmacofórico, pues la realidad es que existen considerables diferencias en la estructura química y en los efectos farmacológicos (como en los efectos descritos antes) entre los inhibidores de DPP IV de la presente invención y los inhibidores del antecedente.

Más aún, todos los inhibidores de DPP IV usados en las combinaciones experimentales de D3 en realidad no muestran ningún efecto sinérgico como claramente se muestra en las tablas 4, 5, y 6 del ejemplo 4. Entonces, el examinador nuevamente se equivoca de forma grave al señalar que *"D3 revela el efecto sinérgico producido al administrar compuestos inhibidores de DPP IV con el mismo núcleo farmacofórico que los compuestos de fórmula (I) de la solicitud y agentes de biguanida como la metformina"*, pues resulta ser una afirmación falsa.

En consecuencia, el examinador no ha evaluado los argumentos presentados a Su Despacho ni ha empleado la evidencia correctamente y, al contrario, ha cometido errores graves en su apreciación.

Más aún, el inhibidor de DPP IV más desarrollado de la referencia D3 denominado E-3024 (tosilato de 3 but-2-inil-5-metil-2-piperazin-1-il-3,5-dihidro-

4H-imidazo [4, 5-d]piridazin -4-ona) **fue descontinuado** en la fase clínica I y en consecuencia no puede revelarse efectos clínicos ni eficacia del mismo, etc.

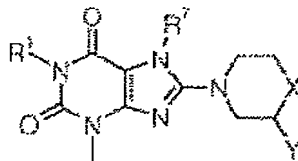
Lo anterior refuerza aún más el hecho que el examinador se equivoca al alegar que “la presente solicitud no posee efectos inesperados” o ningún progreso sobre D3, cuando los estudios clínicos demuestran que si existen.

Por lo tanto, es claro que los compuestos de la presente invención son inventivos en sí mismos. Es decir, los documentos citados no hubieran guiado al experto en la materia, de forma directa y sin esfuerzo intelectual alguno, a las composiciones aquí reivindicadas.

6.4.3 Como ya se mencionó, todos los inhibidores DPP-IV usados en la combinación experimental en D3 (ejemplo 4, compuestos No. 82, 119, 120, 122, 129, 229, 267) comprenden un grupo piperazino como T1, mientras que los inhibidores DPP-IV del tipo xantino de la presente invención tienen un grupo 3-aminopiperidino en la posición 8, lo cual tiene una influencia positiva y mejorada respecto a la actividad inhibitoria DPP-4 como se verá a continuación.

En este contexto, por ejemplo, la siguiente tabla 1 muestra los resultados de variaciones en N-7 y C-8 de algunos compuestos xantino respecto a la actividad inhibitoria DPP-4, y en particular, el reemplazo del piperazino en C-8 por el grupo 3-aminopiperidino dio como resultado un increíble aumento de la potencia:

Tabla 1. Actividad inhibitoria DPP-4 de xantinos



Comp.	R'	R ¹	X/Y	DPP-4 IC ₅₀ (nM)
2	CH ₂ Ph	H	NH/H	3900
5a	CH ₂ Ph	Me	NH/H	2800
5b	CH ₂ CHCMe ₂	Me	NH/H	580
5c	CH ₂ CCMe	Me	NH/H	200
6	CH ₂ Ph	Me	CH ₂ /NH ₂	82
6ac	CH ₂ CHCMe ₂	Me	CH ₂ /NH ₂	35
6bc	CH ₂ CCMe	Me	CH ₂ /NH ₂	88
6ad	CH ₂ CHCMe ₂	CH ₂ Ph	CH ₂ /NH ₂	284
6ae	CH ₂ CHCMe ₂	(CH ₂) ₂ Ph	CH ₂ /NH ₂	56
6af	CH ₂ CHCMe ₂	CH ₂ COPh	CH ₂ /NH ₂	5

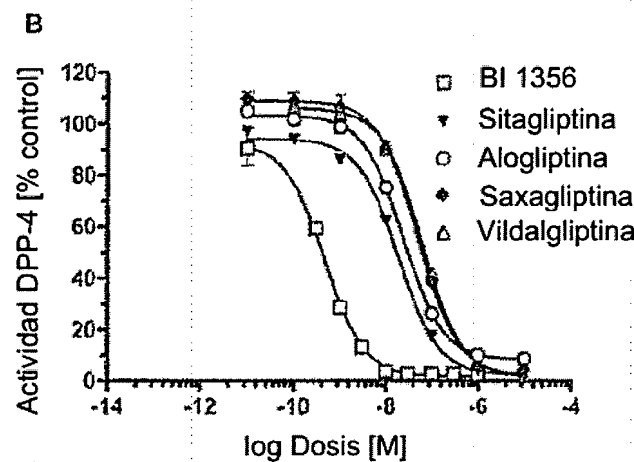
A partir de la tabla anterior, se puede apreciar el efecto que tienen las composiciones de la presente invención sobre aquellos referidos en el estado del arte más cercano D3.

Más aún, la inventiva no es una cuestión de si las características de una invención reivindicada pueden ser aleatoriamente ensambladas de piezas de divulgación del arte previo, sino a si una persona versada en el arte podría inevitablemente llegar a lo reivindicado partiendo de las enseñanzas del arte previo.

Por otra parte, como lo menciona la descripción de la presente solicitud, los inhibidores DPP IV de las reivindicaciones que se anexan “destacan de inhibidores de DPP IV estructuralmente equiparables, dado que unen un extraordinario poder de acción y duración del efecto con favorables propiedades farmacológicas, selectividad del receptor y un favorable perfil de efectos secundarios o determinan, en combinación con otros principios activos farmacéuticos, inesperadas ventajas o mejoras en la terapia” (página 12).

Por ejemplo, de forma benéfica, la linagliptina (BI 1356), un inhibidor DPP IV de fórmula (I) de esta invención (R1= 4-metil-quinazolin-2-ilmetio, R2 = 3R-amino-piperidin-1-ilo; el primer compuesto mencionado entre los inhibidores DPP IV particularmente preferidos de la presente solicitud), inhibe la actividad DPP-4 in vitro en varios experimentos independientes con valores IC50 de 0.4, 0.5 (Figura 1), 0.9 y 1.1 nM (IC50 media, aproximadamente 1 nM). Cuando se probaron bajo idénticas condiciones experimentales, la vildagliptina, saxagliptina, sitagliptina y alogliptina exhibieron una eficacia máxima comparable para la inhibición in vitro de la proteasa DPP-4. Sin embargo, la potencia de BI 1356 es mayor que para cada uno de los principales inhibidores de DPP-4, lo que da como resultado valores de IC50 de 19 (sitagliptina), 24 (alogliptina), 50 (saxagliptina), y 62 (vildagliptina) nM, respectivamente (Figura 1).

Figura 1. Potencia in vitro de BI 1356 y otros inhibidores de DPP-4



El compuesto IB 1356 también ha demostrado tener una relación de disminución aproximadamente 10 veces menor que la vildagliptina en la inhibición de la enzima DPP-4.

En ratas HansWistar, la inhibición de DPP-4 24 horas después de la administración de BI 1356 es más profunda que con cualquier otro de los inhibidores DPP-4 sitagliptina, vildagliptina, alogliptina y saxagliptina (Tabla 1).

Tabla 1: Valores ED50 para inhibición de actividad DPP-4 de plasma en ratas HanWistar a diferentes horas luego de la dosificación

	Valores ED50				
	BI 1356	Sitagliptina	Alogliptina	Saxagliptina	Vidagliptina
7h post-dosis	0,3	0,1	0,1	0,5	2,3
24 h post-dosis	0,9	2,7	10	14	>30
Razón 24/7 h	3	27	100	28	>13

En conclusión, la linagliptina (BI 1356), un inhibidor DPP-4 particularmente preferido, utilizado de acuerdo con la presente invención, inhibe la DPP-4 de forma más efectiva y con mayor duración que los otros principales inhibidores de DPP-4 vildagliptina, sitagliptina, saxagliptina y alogliptina, y por lo tanto, es potente a dosis terapéuticas bajas y con larga duración.

Dichas características son particularmente apropiadas o favorables para los objetivos de la presente invención y por lo tanto, soportan un largo y verdadero perfil clínico de inhibición DPP-4 de 24 horas, una vez al día, y un aumento de los niveles basales de GLP-1 al usar un inhibidor DPP-4 de acuerdo con el presente pliego reivindicatorio. Lo anterior ofrece el potencial de tener tratamientos individualizados más efectivos y/o un control glucémico sostenido, intensivo y mejorado y/o con efectos beneficiosos pancreáticos y/o extrapancreáticos que van más allá de la disminución de la hiperglucemia, lo cual se traduce en mejores usos terapéuticos particulares y/o beneficios (tal como lo relacionado con la protección beneficiosa micro- o macro-vascular), incluyendo, y en particular, combinaciones con otras sustancias activas y sus efectos glucémicos, metabólicos y/o vasculares, que involucran pacientes en riesgo.

Este hecho indiscutiblemente involucra actividad inventiva.

Adicionalmente, y de forma beneficiosa, la combinación de un inhibidor DPP-IV de la presente invención junto con otros medicamentos orales antihiperglucémicos

son tolerados adecuadamente, de forma general, en los ensayos clínicos, con ninguno o mínimos efectos en el peso corporal (aun cuando se administran en combinación con otros antidiabéticos usualmente asociados a la ganancia de peso), y generalmente están asociados con una muy baja incidencia de hipoglucemia, por ejemplo.

Combinación con metformina

Por ejemplo, para la combinación con metformina, se evaluó la eficacia de cierto inhibidor DPP-4 de fórmula (I) de acuerdo con lo contenido en el capítulo reivindicatorio, en un estudio de no inferioridad controlado con glimepirida, a doble ciego, de 104 semanas, en pacientes diabéticos tipo 2 con control glucémico insuficiente a pesar de la terapia con metformina. Los pacientes tratados sólo con metformina comenzaron un periodo de prueba de dos semanas, mientras que los pacientes tratados con metformina y un agente antihiper glucémico adicional comenzaron un periodo de tratamiento de prueba de seis semanas con monoterapia de metformina (dosis mayor o igual a 1500 mg diarios) y reposo farmacológico del otro agente. Después de un periodo de prueba adicional de dos semanas con placebo, aquellos con control glucémico inadecuado (AIC de 6.5% a 10%) fueron aleatorizados 1:1 para la adición de 5 mg de dicho inhibidor DPP-4 de fórmula (I), una vez al día, o glimepirida. Los pacientes que recibieron glimepirida tuvieron una dosis inicial de 1 mg/día y luego se les aumentó la dosis de forma electiva durante las siguientes 12 semanas hasta un máximo de 4 mg/día de acuerdo con la necesidad de optimizar el control glucémico. Posteriormente, la dosis de glimepirida se mantuvo constante, con excepción de la disminución de dosis para prevenir la hipoglucemia.

Después de 52 semanas, dicho inhibidor DPP-4 de fórmula (I) y la glimepirida tuvieron reducciones de la línea base en AIC (-0.4% para linagliptina, -0.6% para glimepirida) a partir de una línea base media de 7.7% (Tabla). La diferencia media entre grupos en el cambio HbA1c a partir de la línea base fue 0.2% con intervalo de confianza de 97.5% a dos extremos (0.1%, 0.3%) para la población con intención

de tratar utilizando arrastre de la última observación. Estos resultados fueron consistentes con el análisis de los completados.

Los pacientes tratados con dicho inhibidor DPP-4 de fórmula (I) como se define en la presente invención exhibieron una disminución media importante del peso corporal de línea base en comparación con una ganancia de peso considerable en los pacientes a los que se administró glimepirida (-1.1 kg vs +1.4 kg p<0.0001).

Tabla 2: Parámetros glucémicos luego de 52 semanas en estudio comparando dicho inhibidor DPP-4 de fórmula (I) con glimepirida como terapia complementaria en pacientes inadecuadamente controlados con metformina**

	Compuesto fórmula (I) 5 mg + metformina	Glimepirida + metformina (dosis media glimepirida 3 mg)
A1C (%)		
Número de pacientes	n= 766	n= 761
Línea base (media)	7.7	7.7
Cambio de línea base (media ajustada)	-0.4	-0.6
Diferencia de glimepirida (media ajustada) (CI 97.5%)	--	0.2 (0.1, 0.3)
FPG (mg/dL)		
número de pacientes	n=736	n=731
Línea base (media)	164.1	166.6
Cambio de línea base (media ajustada)	-8.6	-16.2
Incidencia hipoglucemia (%)		
número de pacientes	n= 778	n= 781
Incidencia	5.4*	31.8

*p<0.0001 vs glimepirida

** Población con análisis completo usando arrastre de última observación en estudio

Por lo tanto, los pacientes con diabetes tipo 2 tratados con dicho inhibidor DPP-4 de fórmula (I) como se define en el pliego reivindicatorio que anexo a este escrito, exhiben una disminución media importante del peso corporal de línea base comparado con una ganancia de peso en pacientes a los cuales se les administró el medicamento antidiabético glimepirida (-1.1 kg vs. +1.4 kg, $p < 0.0001$).

Adicionalmente, la hipoglucemia es menos frecuente en el grupo de inhibidor DPP-4 de fórmula (I) + metformina que en el grupo de glimepirida + metformina (5.4% vs. 31.8%).

Así, al menos respecto a estos dos aspectos del tratamiento de pacientes diabéticos, la combinación de la presente invención provee un efecto ventajoso e inesperado frente a la terapia existente.

Otro efecto beneficioso y sorprendente es que, ya que el inhibidor DPP-IV de acuerdo con las reivindicaciones 6-8 y 11 (linagliptina) no tiene un efecto inhibitorio significativo sobre el citocroma P450 (CYP) 3A4 y es difícilmente metabolizado en el cuerpo del paciente, es poco probable el riesgo mayor de interacciones con otros medicamentos respectivos. Así, no se requiere un ajuste de dosificación para la co-medición con inhibidores del CYP3A4 (contrario al otro inhibidor de DPP-IV saxagliptina que necesita un ajuste de dosis si se administra de forma concurrente con medicamentos que inhiben fuertemente el CYP3A4/5).

En general, el mejor balance total entre potencia y las características y las características farmacocinéticas clínicas de distribución, metabolismo y eliminación pueden observarse con la linagliptina (el inhibidor DPP-IV descrito en las reivindicaciones 6-8, 11), sobre la vildagliptina, saxagliptina, sitagliptina y alogliptina.

Finalmente, en los pacientes diabéticos tipo 2 que no están adecuadamente controlados con otro medicamento oral antihiper glucémico, la combinación de un inhibidor DPP-IV de acuerdo con la presente invención con dicho otro

medicamento antihiper glucémico proporciona un beneficio terapéutico a dichos pacientes. Especialmente, en los pacientes diabéticos tipo 2 que no están adecuadamente controlados con metformina, la combinación complementaria de linagliptina a la terapia con metformina ya existente da como resultado una mejora significativa clínicamente en el control de la glicemia, sin ganancia de peso o riesgos incrementados de hipoglucemia; así, tal combinación provee ciertamente un efecto “sinérgico” (cooperativo, complementario o mejorador).

Por ejemplo, en un estudio para probar la eficacia y seguridad de la linagliptina en pacientes diabéticos tipo 2 inadecuadamente controlados sólo con metformina, a 177 pacientes con una HbA1C de línea base de 8% a pesar de tomar terapia de metformina, se les asignó recibir un placebo además de la metformina. Otros 523 pacientes con un HbA1C medio de 8.1% a pesar de tomar terapia de metformina, se les asignó recibir 5 mg de linagliptina más metformina. El tratamiento con linagliptina dio como resultado una caída de cerca del 0.54% en HbA1C durante el tiempo del estudio (24 semanas) mientras que aquellos con placebo experimentaron un aumento de cerca de 0.1% en HbA1C, es decir, una diferencia del 0.64%.

Más aún, se mostró que la combinación de la linagliptina (que es un inhibidor de DPP IV de la presente invención) y metformina es un control glucémico bien tolerado y mejorado, más que cualquier otra monoterapia.

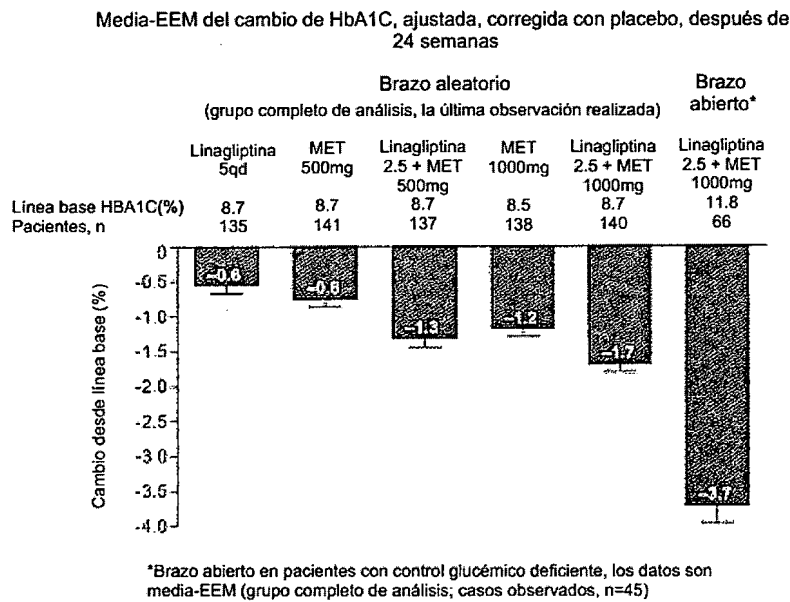
Por ejemplo, en un ensayo clínico abierto en pacientes con control glucémico deficiente, se evaluó si la combinación de linagliptina y metformina mejoran el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2. Progresión hacia la combinación de hipoglucemiantes orales en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (T2DM), es recomendado cuando la monoterapia no logra alcanzar las metas del tratamiento. Este estudio incluyó 791 pacientes T2DM aleatorizados, duró 24 semanas, utilizó el método doble ciego y control de placebo. Los 6 grupos de tratamiento incluyeron dos brazos recibiendo combinaciones de 2.5mg de linagliptina y una baja o alta dosis (500 o 1000mg) de metformina (MET). Cuatro

brazos de monoterapia que recibieron linagliptina 5mg qd, MET 500 o 1000mg, o placebo. Pacientes con una HbA1C de línea base mayor o igual 11% recibieron una terapia de combinación con linagliptina 2.5 mg + MET 1000mg (n=66). La línea base promedio estuvo entre 8.5% y 8.7%, y 11.8% en el brazo abierto.

En la Figura 2 se pueden ver los cambios en la media de HbA1C corregida con placebo y ajustada, después de 24 semanas. Para la combinación linagliptina 2.5 + MET 500 o 1000, la reducción corregida con placebo en HbA1C fue -1.3% y -1.7%, respectivamente. Ambos regímenes de combinación fueron superiores a los brazos de monoterapia. En pacientes con control glucémico deficiente, la media de cambio en HbA1C desde la línea base fue -3.7%. Las tasas de eventos adversos fueron similares en los diferentes brazos de tratamiento. El número total de eventos hipoglucémicos durante los tratamientos de combinación fue bajo (en total, 5 [1.8%] pacientes aleatorios recibiendo linagliptina 2.5 + MET 500 o 1000). La diferencia en peso corporal después del tratamiento con linagliptina 2.5 + MET 1000 comparado con MET 1000 fue -0.23kg. La combinación de linagliptina y MET fue bien tolerada y mejoró el control glucémico, más que cualquier monoterapia. La combinación de linagliptina con MET mejora significativamente el control glucémico hacia metas de tratamiento, sin ganancia de peso y con muy bajo riesgo de hipoglucemia.

Por consiguiente, de nuevo, según el ejemplo dado, un efecto terapéutico combinante, particularmente adecuado y beneficioso/positivo puede ser alcanzado por las combinaciones de acuerdo a la presente invención, enriqueciendo valiosamente el arte previo.

Figura 2



Por favor notar que la Figura 2 muestra claramente los efectos de la linagliptina (5 qd) sola, metformina (500 y 1000 mg) sola, así como los efectos de varias combinaciones de linagliptina + metformina, particularmente el efecto considerable en la barra más hacia la derecha en la Figura 2.

Más aún, el tratamiento de combinación de linagliptina (el cual es un inhibidor DPP-IV de esta invención) y metformina, disminuye el recorrido de glucosa (durante una prueba de tolerancia a la glucosa oral en un modelo diabético in-vitro), más que la suma de los efectos de los tratamientos individuales.

Por ejemplo, un estudio in-vitro de los efectos farmacodinámicos de la combinación de linagliptina y metformina, fue conducido para evaluar los efectos aditivos o sinérgicos de la combinación de linagliptina y metformina. Ratones machos db/db fueron dosificados oralmente una vez diaria por una semana con cualquier vehículo, linagliptina (1mg/kg), metformina (2000mg/kg), o una combinación de linagliptina (1mg/kg) y metformina (200mg/kg). Una prueba de

tolerancia a la glucosa oral (PTGO) se llevó a cabo 16 horas después del último compuesto de administración. Los valores de línea base para la glucosa en ayunas antes de la prueba de glucosa fueron más bajos en todos los grupos de tratamiento que en el grupo de control (-25% con linagliptina; -40% con metformina; -44% con la combinación). Para evaluar el efecto de los diferentes tratamientos en el recorrido de la glucosa, el valor de línea base fue sustraído de todas las mediciones de glucosa y una AUC fue calculada. La AUC para el recorrido de glucosa se redujo en un 13% con linagliptina y en 19% con metformina. El tratamiento combinado de linagliptina y metformina resultó en una reducción significativa de la AUC para recorrido de glucosa en 37%.

Más aún, en la descripción de la aplicación en cuestión, se enseña que “La combinación de un inhibidor de la DPP-V con metformina conduce a una reducción significativamente mayor de la glucosa en ayunas y/o de la glucosa no en ayunas y/o del valor de HbA1c, que sólo el inhibidor de DPP IV o la metformina.” El solicitante hace referencia a la Información de Prescripción y de Información para el Paciente (FDA) de TRADJENTA ® (linagliptina), teniendo una fecha de revisión de 9/2012 (“Información de Prescripción”), que se anexa. La sección 14 de Información de Prescripción discute los resultados de ensayos clínicos que involucran monoterapia de linagliptina (Sección 14.1). La Tabla 6 de Información de Prescripción contiene los resultados de un estudio de 24 semanas en el que pacientes fueron tratados con (a) un placebo, (b) linagliptina o metformina, o (c) terapia de combinación de linagliptina/metformina. Como se muestra en la Tabla 6 y como se discute en la sección 14.1 de Información de Prescripción, “terapia inicial con la combinación de linagliptina y metformina proveyó mejoras significativas en A1C y en glucosa en plasma en ayunas (FPG) comparado con el placebo, con metformina sola y con linagliptina sola (Tabla 6, Figura 1).” Como se muestra en la tabla 6, el porcentaje de pacientes que alcanzan A1C de menos de 7% fue mucho mayor cuando los pacientes fueron administrados con una solución de combinación de linagliptina/metformina (2.5mg linagliptina dos veces diarias y ya sea 500mg o 1000mg de metformina dos veces diarias), que cuando los pacientes fueron tratados con sólo monoterapia de linagliptina o con sólo

monoterapia de metformina. De la misma manera, los niveles de glucosa en plasma en ayunas en pacientes recibiendo la terapia de combinación linagliptina/metformina (2.5mg de linagliptina dos veces diarias y ya sea 500mg o 100mg de metformina dos veces diarias), decrecieron mucho más que los niveles de glucosa en plasma en pacientes tratados sólo con monoterapia de linagliptina o con monoterapia de metformina (ver Sección 14.1 y Tabla 6 de Información de Prescripción).

En resumen, el documento Información de Prescripción muestra que se alcanzaron mejoras significativas en A1C y FPG usando 2.5mg de linagliptina dos veces diarias y ya sea 500mg o 1000mg de metformina dos veces diarias. Por consiguiente, aunque cuestionablemente las referencias citadas en combinación podrían enseñar una combinación de linagliptina y metformina, una persona medianamente versada en al materia no hubiera podido esperar o predecir que las dosis específicas de linagliptina y metformina en una combinación tal a las recitadas en las reivindicaciones 1, 5, 8,13, 14, 16-19, etc. de la presente aplicación, proveería las mejoras significativas (clínicas y terapéuticas) reportadas en la sección del ensayo clínico de Información de Prescripción. Por esto, dichas reivindicaciones de la presente aplicación no son obvias con respecto a las referencias citadas, al menos por esta razón.

Más aún, los efectos benéficos del inhibidor de DPP-4 linagliptina y el telmisartán ARB fueron observados en ratones STZ-eNOS-/-, que son considerados modelos animales robustos de la nefropatía diabética humana. La necesidad de un tratamiento mejorado para nefropatía diabética es mayor en pacientes que no respondieron adecuadamente al tratamiento antihipertensivo tal como bloqueadores del receptor de la angiotensina II (ARBs) o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). En un estudio que investigó el efecto del inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4, linagliptina, sola y en combinación con temisartán ARB en la progresión de nefropatía diabética en ratones diabéticos con mutación nula (knockout) de la sintasa del óxido nítrico endotelial (eNOS), sesenta ratones machos eNOS knockout C57BL/6J fueron divididos en cuatro grupos

después de recibir una alta dosis intraperitoneal de estreptozotocina: telmisartán (1mg/kg), linagliptina (3mg/kg), linagliptina + telmisartán (3mg/kg + 1mg/kg) y vehículo. Catorce ratones fueron usados como controles no diabéticos. Después de 12 semanas, orina y sangre fueron obtenidas y la presión arterial fue medida. Concentraciones de glucosa fueron aumentadas y similares en todos los grupos diabéticos. El tratamiento combinado de linagliptina + telmisartán redujo significativamente la albuminuria (un indicador temprano de nefropatía diabética y de morbilidad cardiovascular) comparado con controles diabéticos ($71.7 \pm 15.3 \mu\text{g}/24 \text{ h}$ vs. $170.8 \pm 34.2 \mu\text{g}/24 \text{ h}$; $P=0.017$), mientras que los efectos de tratamiento sencillo ya sea con telmisartán ($97.8 \pm 26.4 \mu\text{g}/24 \text{ h}$) o linagliptina ($120.8 \pm 37.7 \mu\text{g}/24 \text{ h}$) no fueron estadísticamente significativos. La inhibición de DPP-4 por linagliptina, sola y en combinación, llevó a niveles más bajos de osteopontina (un marcador de calcificación vascular y fibrosis) en el plasma, comparado con el telmisartán solo. Análisis histológico reveló glomerulosclerosis reducida (un indicador de cambios morfológicos en nefropatía diabética), después de linagliptina sola y en combinación con telmisartán en comparación con animales diabéticos no tratados ($p<0.01$ y $p<0.05$). El malonaldehído renal inmune de reactividad, un indicador de estrés oxidativo, fue significativamente menor en animales tratados con linagliptina. Estos resultados aparecieron tempranamente en el desarrollo de nefropatía diabética, durante la etapa de hiperfiltración, y fueron independientes de la glucosa en la sangre y de la presión sanguínea sistólica, implicando que la linagliptina tiene beneficios adicionales en pacientes diabéticos resistentes a ARBs. Linagliptina, siendo superior al tratamiento con ARB, redujo significativamente la excreción urinaria de albúmina y el estrés oxidativo en ratones eNOS knockout. Linagliptina, siendo superior a un ARB o a un inhibidor de ACE, ofrece un nuevo acercamiento terapéutico para pacientes con nefropatía diabética.

Más aún, en un análisis post-hoc, el efecto clínico de linagliptina en albuminuria en pacientes con diabetes tipo 2 quienes hayan tenido nefropatía diabética temprana (enfermedad renal) fue explorado. El punto final primario del análisis fue cambios a la razón albúmina-creatinina en la orina (UACR), que es una medida de la función

renal de los pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía diabética. Este análisis post-hoc incluyó 227 pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía diabética de cuatro ensayos aleatorios de 24 semanas, quienes estuvieron en tratamiento estable con uno de dos tipos de medicinas para la presión que son tratamiento estándar para enfermedad renal diabética - inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y bloqueadores de los receptores de la angiotensina (ARBs). Información de cuatro ensayos aleatorios, doble ciegos, controlados por placebo y que duraron 24 semanas, de monoterapia de linagliptina, linagliptina con adición de metformina, linagliptina con adición de metformina y sulfonilurea y un estudio factorial de linagliptina en combinación inicial con metformina fueron agrupados para el análisis (n=2472) para explorar el efecto clínico de linagliptina en albuminuria en pacientes con diabetes tipo 2 que tuvieron nefropatía diabética temprana. Los objetivos primarios de estos cuatro ensayos fueron evaluar la reducción e A1C de la línea base a las 24 semanas. UACR se recolectó en los cuatro ensayos como información segura. El punto final de esta análisis post-hoc fue el cambio porcentual en el promedio (media) de UACR. En este análisis, 492 (19.9 por ciento) pacientes alcanzaron UACR (30 a 3000mg/g creatinina) y tasa de filtración glomerular estimada (eGFR; $>30\text{mL/min/1.73m}^2$), de los cuales 46 por ciento recibió terapia IECA/ARB estable (linagliptina n=168; placebo n=59). La media de la línea base fue 8.2 por ciento versus 8.5 por ciento y la mediana de la línea base de UACR fue 76 versus 78 mg/g creatinina para los grupos de linagliptina y placebo, respectivamente. El análisis post-hoc mostró una reducción del 29% en UACR con linagliptina más IECA/ARBs, versus IECA/ARBs solos en 24 semanas (p=0.0305). Nuevamente, linagliptina, siendo superior que ARB o un inhibidor ECA, mejora UACR de mayor manera que ARB/IECA solamente, y brinda una nueva aproximación terapéutica para pacientes con nefropatía diabética.

En resumen y en su conjunto, en vista de las propiedades descritas previamente, el solicitante confía en que el objeto reivindicado actualmente enriquece valiosamente el arte previo y cuenta con nivel inventivo, aún más teniendo en cuenta cualquiera o todos los beneficios descritos anteriormente en combinación.

Como conclusión, es claro que la presente invención presenta varios efectos inesperados y sorprendentes que no hubieran podido ser derivados de forma directa y sin esfuerzo inventivo, a partir de cualquiera de los antecedentes citados, solos o en combinación.

En consecuencia, un técnico con conocimientos medios en la materia no estaba en condiciones de plantearse el problema, tampoco de resolverlo en la forma en que se reivindica y tampoco de prever el resultado, por lo que la presente solicitud posee la altura inventiva para que se le conceda el privilegio solicitado.

6.5 Conclusión

A la luz de los argumentos expuestos anteriormente, se demuestra que D1 y D3 no dan una indicación clara a la persona versada en la materia para llegar a lo reivindicado por la solicitante.

Cabe resaltar que las ventajas técnicas de la combinación reivindicada son claras a partir de la solicitud y anexos que se han entregado a ese Despacho, e inesperadas frente a lo divulgado por el estado de la técnica, confirmando así el nivel inventivo de la materia en estudio de la presente solicitud.

Por todo lo anterior, considero que la presente solicitud cumple a cabalidad con los requerimientos de patentabilidad exigidos por la legislación actual, por lo que atentamente solicito en consideración lo siguiente:

VII. PETICIÓN

Por todo lo anterior, solicito a ese Despacho lo siguiente:

7.1 Que al considerar las razones precedentes se revoque la decisión contenida en la Resolución No. **36893** del 20 de junio de 2013, en cuanto resuelve negar el privilegio de patente de invención.

7.2 Que se otorgue el privilegio de patente de invención a las reivindicaciones 1 a 19 para:
“COMBINACIÓN DE INHIBIDORES DE DPP IV DERIVADOS DE XANTINA CON PRINCIPIOS ACTIVOS ANTIDIABÉTICOS” a favor de **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNACIONAL GMBH**.

VIII. NOMBRE Y DIRECCIÓN

El nombre y la dirección del solicitante recurrente son los siguientes:

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNACIONAL GMBH

Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

IX. NOTIFICACIONES

Atentamente manifiesto a usted que recibiré notificaciones en la Secretaria de su Despacho o en mi oficina de abogada situada en la Carrera 4ª. No. 72-35, piso 4º, de esta ciudad de Bogotá, D.C.

X. ANEXOS

1. Nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 19 reivindicaciones.
2. Formulario de modificaciones.
3. Formulario de solicitud divisional.
4. Capítulos descriptivo y reivindicatorio de solicitud divisional compuesto por 25 reivindicaciones.
5. Poder.
6. Recibo por concepto de modificaciones.
7. Recibo por concepto de presentación de solicitud divisional.
8. Recibo por concepto de 1 reivindicación adicional.

8. Recibo por concepto de 15 reivindicaciones adicionales a las primera 10, correspondientes a la solicitud divisional.
9. Información de Prescripción y de Información para el Paciente (FDA) de TRADJENTA ® (linagliptina) – *US FDA Prescribing Information and Patient Information for TRADJENTA ®*

Señor Superintendente,

Luiz Clemencia de Paéz
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

COLO-09255-0841-110-1
COLO-09255-0841-175-4
COLO-09255-0264-012-7
COLO-09255-0264-013-5
RBLRBLID-247608WPCL9255

166

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	Espacio reservado para el adhesivo de radicación
---	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. Identificación del Trámite

☐ Error material ☒ Modificación a una Solicitud en trámite

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Alemania	55216 Ingelheim am Rheim, Alemania	Ingelheim am Rheim
Dirección electrónica		No. Fax
clientes@cavelier.com		2 11 86 50
		Número telefónico
		3 47 36 11

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre Documento de identificación Tarjeta profesional
De Páez Luz Clemencia C.C. 35.456.344 T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 –35		Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite**Corrección:****Expediente No 08.117.646****Aparece****Debe ser****Modificación:****Modificación al capítulo reivindicatorio.**

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 19 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.

Respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y además se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

**Modificación al capítulo descriptivo.****Modificación al resumen.****Modificación a los dibujos.****Modificación al solicitante.****5. Anexos**

Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación por \$125.000.



Poder, si fuere el caso.



Documento que contiene las modificaciones o correcciones.



Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.



Comprobante de pago por 1 reivindicación adicional después de la décima reivindicación por \$30.000, teniendo en cuenta que ya fueron pagas 8 reivindicaciones.

6. Firma	
Nombre y apellidos	Firma
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

RBL\RBLINCA\ID-AF243084\WPCL9255

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	Espacio reservado para el adhesivo de radicación
--	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Trámite

☐ Conversión

☒ División

☐ Fusión

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural☐

Persona Jurídica☒

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa

Micro☐

Pequeña☐

Mediana☐

Otra☐

Documento de identificación:

☐ C.C.

☐ C.E.

☐ NIT

☐ Otro Número

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

De Páez Luz Clemencia

C.C. 35.456.344

T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio	Ciudad	
Carrera 4ª No. 72 –35	Bogotá	
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite

CONVERSION

Expediente _____

De: _____
A: _____

DIVISION

Expediente : 08.117.646
De: _____
A: _____

FUSION

Expediente _____

De: _____
A: _____

5. Comprobante de Pago No 13-0073286 Fecha 2013/07/24
Comprobante de Pago No 13-0070904 Fecha 2013/07/16

6. Anexos

☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación solicitud por \$450.000.

☒ Comprobante de pago por 15 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por 450.000

☒ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación

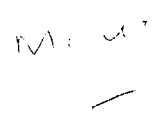
☒ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud

☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
Nombre y apellidos	Firma
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

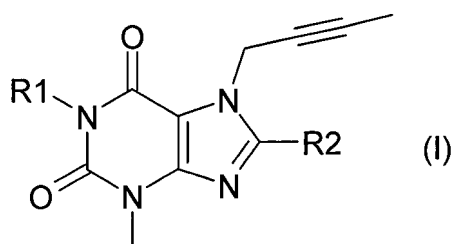
NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. 08.117.646 .. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de la decisión proferida por ese Despacho por medio de la Resolución No. 36893 notificado por fijación en lista del 25 de junio de 2013. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 05 de noviembre de 2008 y la prioridad que allí se reivindica el 04 de mayo de 2006.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. 08.117.646



REIVINDICACIONES

1. Una combinación de medicamentos, preferiblemente una composición, de un inhibidor de DPP IV de la fórmula (I)



o de una de sus sales activas terapéuticamente, caracterizado porque

R1 significa (4-metil-quinazolin-2-il)metilo y

R2 significa 3-(R)-amino-piperidin-1-ilo

en una dosis de 0,5 a 10 mg (tal como 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg, 5 mg o 10 mg) para administración oral,

con un principio activo seleccionado del grupo de otros antidiabéticos, principios activos que reducen el nivel de azúcar en sangre y principios activos que reducen la presión sanguínea;

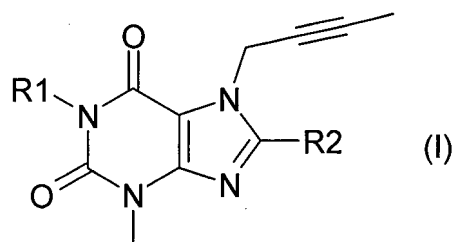
preferiblemente con un principio activo seleccionado de metformina, sulfonilureas, nateglinida, repaglinida, tiazolidindionas, bloqueadores de alfa-glucosidasa, insulina y análogos de insulina, GLP-1 y análogos de GLP-1, inhibidores de ACE, bloqueadores del receptor de angiotensina II (ARBs), bloqueadores beta y diuréticos.

2. La combinación de medicamentos de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque es una combinación de medicamentos de un inhibidor de DPP IV con otro agente antidiabético o un principio activo que reduce la presión sanguínea, seleccionado de metformina, sulfonilureas, nateglinida, repaglinida, tiazolidindionas, bloqueadores de alfa-glucosidasa, insulina y análogos de insulina, GLP-1 y análogos de GLP-1, inhibidores de ACE, bloqueadores del receptor de angiotensina II (ARBs), bloqueadores beta y diuréticos.
3. La combinación de medicamentos de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque es una combinación de medicamentos de un inhibidor de DPP IV con metformina, pioglitazona, miglitol, atorvastatina, metoprolol, amlodipina, ramipril, valsartan o telmisartan.

4. La combinación de medicamentos de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque es una combinación de medicamentos de un inhibidor de DPP IV con metformina, pioglitazona, miglitol, atorvastatina, valsartan o telmisartan.
5. La combinación de medicamentos de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado porque es una combinación de medicamentos de un inhibidor de DDP IV con metformina
6. La combinación de medicamentos de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado porque es una combinación de medicamentos de un inhibidor de DDP IV con telmisartan
7. La combinación de medicamentos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el inhibidor de DPP VI es

1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina

8. Una combinación de medicamentos de acuerdo con la reivindicación 1 de un inhibidor DPP IV con metformina, en donde el inhibidor de DPP IV es de fórmula (I)

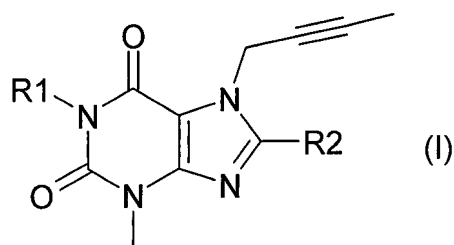


caracterizada porque

R1 significa (4-metil-quinazolin-2-il)metil y

R2 significa 3-(R)-amino-piperidin-1-il.

9. Una combinación de medicamentos de acuerdo con la reivindicación 1 de un inhibidor DPP IV con una glitazona o tiazolidindiona (por ejemplo pioglitazona), en donde el inhibidor de DPP IV es de fórmula (I)

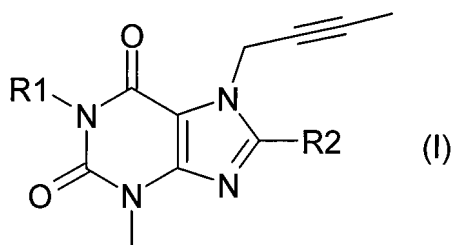


caracterizada porque

R1 significa (4-metil-quinazolin-2-il)metil y

R2 significa 3-(*R*)-amino-piperidin-1-il.

10. Una combinación de medicamentos de acuerdo con la reivindicación 1 de un inhibidor DPP IV con telmisartan, en donde el inhibidor de DPP IV es de fórmula (I)



caracterizada porque

R1 significa (4-metil-quinazolin-2-il)metil y

R2 significa 3-(*R*)-amino-piperidin-1-il.

11. La combinación de medicamentos de un inhibidor de DPP IV de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 7 con metformina, o una glitazona o tiazolidindiona (por ejemplo pioglitazona), ya sea en una combinación libre o en una combinación fijada en un comprimido.
12. Una combinación de medicamentos de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 7 de un inhibidor DPP IV con metformina, o una glitazona o tiazolidindiona (por ejemplo pioglitazona), en una combinación fija en un comprimido.

- 43
13. Una combinación de medicamentos de acuerdo con la reivindicación 1 de un inhibidor de DPP IV el cual es 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-il)-xantina, en una dosis de 0.5 mg a 10 mg (tal como 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg, 5 mg o 10 mg) para administración oral, con metformina, ya sea en una combinación libre o en una combinación fijada en un comprimido.
 14. La combinación de medicamentos de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el inhibidor de DPP IV es 1-[(4-metil-quinazolin-2-il) metil] -3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-amino – piperidin-1-il)-xantino en una dosis de 0.5 mg a 10 mg (tal como 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg, 5 mg o 10 mg) para administración oral, con metformina, en una combinación fijada en un comprimido.
 15. La combinación de medicamentos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la forma de una combinación fija, por ejemplo, un comprimido o una cápsula.
 16. La combinación de medicamentos de acuerdo con las reivindicaciones 5, 8, 13 o 14, donde la dosis de metformina está comprendida entre 300 mg y 100 mg una o dos veces al día o metformina de liberación retardada en una dosis de 500 mg a 1000 mg o 500 mg a 2000 mg una vez al día
 17. La combinación de medicamentos de acuerdo con las reivindicaciones 5, 8, 13 o 14, donde la dosis de metformina es 500 mg, 850 mg o 1000 mg como una dosis única con una dosificación total diaria de metformina de 500 mg a 2850 mg o 500 mg, 1000 mg 1500 mg o 2000 mg de metformina de liberación retardada
 18. La combinación de medicamentos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el inhibidor de DPP IV se encuentra en una dosis de 2,5 mg o 5 mg.
 19. La combinación de documentos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde la dosificación oral del inhibidor de DPP IV es 5 mg.

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use TRADJENTA safely and effectively. See full prescribing information for TRADJENTA.

Tradjenta® (linagliptin) tablets
Initial U.S. Approval: 2011

RECENT MAJOR CHANGES		
Indications and Usage		
Important Limitations of Use (1.2)		8/2012
Dosage and Administration		
Concomitant Use with an Insulin Secretagogue (e.g., Sulfonylurea) or with Insulin (2.2)		8/2012
Warnings and Precautions		
Use with Medications Known to Cause Hypoglycemia (5.1)		8/2012

INDICATIONS AND USAGE
TRADJENTA is a dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus (1.1)

- Important limitations of use:
- Should not be used in patients with type 1 diabetes or for the treatment of diabetic ketoacidosis (1.2)

- DOSAGE AND ADMINISTRATION**
- The recommended dose of TRADJENTA is 5 mg once daily. (2.1)
 - TRADJENTA can be taken with or without food. (2.1)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
Tablets: 5 mg (3)

CONTRAINDICATIONS
History of hypersensitivity reaction to linagliptin, such as urticaria, angioedema, or bronchial hyperreactivity (4)

- WARNINGS AND PRECAUTIONS**
- When used with an insulin secretagogue (e.g., sulfonylurea) or insulin, consider lowering the dose of the insulin secretagogue or insulin to reduce the risk of hypoglycemia (5.1)

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1	INDICATIONS AND USAGE
1.1	Monotherapy and Combination Therapy
1.2	Important Limitations of Use
2	DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1	Recommended Dosing
2.2	Concomitant Use with an Insulin Secretagogue (e.g., Sulfonylurea) or with Insulin
3	DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4	CONTRAINDICATIONS
5	WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1	Use with Medications Known to Cause Hypoglycemia
5.2	Macrovascular Outcomes
6	ADVERSE REACTIONS
6.1	Clinical Trials Experience
7	DRUG INTERACTIONS
7.1	Inducers of P-glycoprotein or CYP3A4 Enzymes
8	USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1	Pregnancy
8.3	Nursing Mothers
8.4	Pediatric Use

- There have been no clinical studies establishing conclusive evidence of macrovascular risk reduction with TRADJENTA or any other antidiabetic drug (5.2)

- ADVERSE REACTIONS**
- Adverse reactions reported in ≥5% of patients treated with TRADJENTA and more commonly than in patients treated with placebo included nasopharyngitis (6.1)
 - Hypoglycemia was more commonly reported in patients treated with the combination of TRADJENTA and sulfonylurea compared with those treated with the combination of placebo and sulfonylurea (6.1)
 - Pancreatitis was reported more often in patients treated with linagliptin (15.2 per 10,000 patient years versus 3.7 per 10,000 patient years for comparator) (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. at 1-800-542-6257 or 1-800-459-9906 TTY, or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS
P-glycoprotein/CYP3A4 inducer: The efficacy of TRADJENTA may be reduced when administered in combination (e.g., with rifampin). Use of alternative treatments is strongly recommended. (7.1)

- USE IN SPECIFIC POPULATIONS**
- Pregnancy: There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. TRADJENTA tablets should be used during pregnancy only if clearly needed. (8.1)
 - Nursing mothers: Caution should be exercised when TRADJENTA is administered to a nursing woman (8.3)
 - Pediatric patients: Safety and effectiveness of TRADJENTA in patients below the age of 18 have not been established (8.4)
 - Renal or hepatic impairment: No dose adjustment recommended (8.6, 8.7)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 9/2012

8.5	Geriatric Use
8.6	Renal Impairment
8.7	Hepatic Impairment
10	OVERDOSAGE
11	DESCRIPTION
12	CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1	Mechanism of Action
12.2	Pharmacodynamics
12.3	Pharmacokinetics
13	NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1	Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14	CLINICAL STUDIES
14.1	Monotherapy
14.2	Combination Therapy
14.3	Renal Impairment
16	HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17	PATIENT COUNSELING INFORMATION
17.1	Instructions
17.2	Laboratory Tests

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Monotherapy and Combination Therapy

TRADJENTA tablets are indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus [see Clinical Studies (14.1)].

1.2 Important Limitations of Use

TRADJENTA should not be used in patients with type 1 diabetes or for the treatment of diabetic ketoacidosis, as it would not be effective in these settings.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosing

The recommended dose of TRADJENTA is 5 mg once daily.

TRADJENTA tablets can be taken with or without food.

2.2 Concomitant Use with an Insulin Secretagogue (e.g., Sulfonylurea) or with Insulin

When TRADJENTA is used in combination with an insulin secretagogue (e.g., sulfonylurea) or with insulin, a lower dose of the insulin secretagogue or insulin may be required to reduce the risk of hypoglycemia [see Warnings and Precautions (5.1)].

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

TRADJENTA (linagliptin) 5 mg tablets are light red, round, biconvex, bevel-edged, film-coated tablets with “D5” debossed on one side and the Boehringer Ingelheim logo debossed on the other side.

4 CONTRAINDICATIONS

TRADJENTA is contraindicated in patients with a history of a hypersensitivity reaction to linagliptin, such as urticaria, angioedema, or bronchial hyperreactivity [see Adverse Reactions (6.1)].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Use with Medications Known to Cause Hypoglycemia

Insulin secretagogues and insulin are known to cause hypoglycemia. The use of TRADJENTA in combination with an insulin secretagogue (e.g., sulfonylurea) was associated with a higher rate of hypoglycemia compared with placebo in a clinical trial [see Adverse Reactions (6.1)]. The use of TRADJENTA in combination with insulin in subjects with severe renal impairment was associated with a higher rate of hypoglycemia [see Adverse Reactions (6.1)]. Therefore, a lower dose of the insulin secretagogue or insulin may be required to reduce the risk of hypoglycemia when used in combination with TRADJENTA.

5.2 Macrovascular Outcomes

There have been no clinical studies establishing conclusive evidence of macrovascular risk reduction with TRADJENTA tablets or any other antidiabetic drug.

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The safety evaluation of TRADJENTA 5 mg once daily in patients with type 2 diabetes is based on 14 placebo-controlled trials, 1 active-controlled study, and one study in patients with severe renal impairment. In the 14 placebo-controlled studies, a total of 3625 patients were randomized and treated with TRADJENTA 5 mg daily and 2176 with placebo. The mean exposure in patients treated with TRADJENTA across studies was 29.6 weeks. The maximum follow-up was 78 weeks.

TRADJENTA 5 mg once daily was studied as monotherapy in three placebo-controlled trials of 18 and 24 weeks' duration and in five additional placebo-controlled studies lasting ≤ 18 weeks. The use of TRADJENTA in combination with other antihyperglycemic agents was studied in six placebo-controlled trials: two with metformin (12 and 24 weeks' treatment duration); one with a sulfonylurea (18 weeks' treatment duration); one with metformin and sulfonylurea (24 weeks' treatment duration); one with pioglitazone (24 weeks' treatment duration); and one with insulin (primary endpoint at 24 weeks).

In a pooled dataset of 14 placebo-controlled clinical trials, adverse reactions that occurred in ≥2% of patients receiving TRADJENTA (n = 3625) and more commonly than in patients given placebo (n = 2176), are shown in Table 1. The overall incidence of adverse events with TRADJENTA were similar to placebo.

Table 1 Adverse Reactions Reported in ≥2% of Patients Treated with TRADJENTA and Greater than Placebo in Placebo-Controlled Clinical Studies of TRADJENTA Monotherapy or Combination Therapy

	Number (%) of Patients	
	TRADJENTA 5 mg n = 3625	Placebo n = 2176
Nasopharyngitis	254 (7.0)	132 (6.1)
Diarrhea	119 (3.3)	65 (3.0)
Cough	76 (2.1)	30 (1.4)

Rates for other adverse reactions for TRADJENTA 5 mg versus placebo when TRADJENTA was used in combination with specific anti-diabetic agents were: urinary tract infection (3.1% vs 0%) and hypertriglyceridemia (2.4% vs 0%) when TRADJENTA was used as add-on to sulfonylurea; hyperlipidemia (2.7% vs 0.8%) and weight increased (2.3% vs 0.8%) when TRADJENTA was used as add-on to pioglitazone; and constipation (2.1% vs 1%) when TRADJENTA was used add-on to basal insulin therapy.

2/6

Following 104 weeks' treatment in a controlled study comparing TRADJENTA with glimepiride in which all patients were also receiving metformin, adverse reactions reported in $\geq 5\%$ of patients treated with TRADJENTA (n = 776) and more frequently than in patients treated with a sulfonylurea (n = 775) were back pain (9.1% vs 8.4%), arthralgia (8.1% vs 6.1%), upper respiratory tract infection (8.0% vs 7.6%), headache (6.4% vs 5.2%), cough (6.1% vs 4.9%), and pain in extremity (5.3% vs 3.9%).

Other adverse reactions reported in clinical studies with treatment of TRADJENTA were hypersensitivity (e.g., urticaria, angioedema, localized skin exfoliation, or bronchial hyperreactivity), and myalgia. In the clinical trial program, pancreatitis was reported in 15.2 cases per 10,000 patient year exposure while being treated with TRADJENTA compared with 3.7 cases per 10,000 patient year exposure while being treated with comparator (placebo and active comparator, sulfonylurea). Three additional cases of pancreatitis were reported following the last administered dose of linagliptin.

Hypoglycemia

In the placebo-controlled studies, 199 (6.6%) of the total 2994 patients treated with TRADJENTA 5 mg reported hypoglycemia compared to 56 patients (3.6%) of 1546 placebo-treated patients. The incidence of hypoglycemia was similar to placebo when TRADJENTA was administered as monotherapy or in combination with metformin, or with pioglitazone. When TRADJENTA was administered in combination with metformin and a sulfonylurea, 181 of 792 (22.9%) patients reported hypoglycemia compared with 39 of 263 (14.8%) patients administered placebo in combination with metformin and a sulfonylurea. Adverse reactions of hypoglycemia were based on all reports of hypoglycemia. A concurrent glucose measurement was not required or was normal in some patients. Therefore, it is not possible to conclusively determine that all these reports reflect true hypoglycemia.

In the study of patients receiving TRADJENTA as add-on therapy to a stable dose of insulin for up to 52 weeks (n=1261), no significant difference in the incidence of investigator reported hypoglycemia, defined as all symptomatic or asymptomatic episodes with a self measured blood glucose ≤ 70 mg/dL, was noted between the TRADJENTA (31.4%) and placebo (32.9%) treated groups. During the same time period, severe hypoglycemic events, defined as requiring the assistance of another person to actively administer carbohydrate, glucagon or other resuscitative actions, were reported in 11 (1.7%) of TRADJENTA treated patients and 7 (1.1%) of placebo treated patients. Events that were considered life-threatening or required hospitalization were reported in 3 (0.5%) patients on TRADJENTA and 1 (0.2%) on placebo.

Use in Renal Impairment

TRADJENTA was compared to placebo as add-on to pre-existing antidiabetic therapy over 52 weeks in 133 patients with severe renal impairment (estimated GFR < 30 mL/min). For the initial 12 weeks of the study, background antidiabetic therapy was kept stable and included insulin, sulfonylurea, glinides, and pioglitazone. For the remainder of the trial, dose adjustments in antidiabetic background therapy were allowed.

In general, the incidence of adverse events including severe hypoglycemia was similar to those reported in other TRADJENTA trials. The observed incidence of hypoglycemia was higher (TRADJENTA, 63% compared to placebo, 49%) due to an increase in asymptomatic hypoglycemic events especially during the first 12 weeks when background glycemic therapies were kept stable. Ten TRADJENTA-treated patients (15%) and 11 placebo-treated patients (17%) reported at least one episode of confirmed symptomatic hypoglycemia (accompanying finger stick glucose ≤ 54 mg/dL). During the same time period, severe hypoglycemic events, defined as an event requiring the assistance of another person to actively administer carbohydrate, glucagon or other resuscitative actions, were reported in 3 (4.4%) TRADJENTA treated patients and 3 (4.6%) placebo treated patient. Events that were considered life-threatening or required hospitalization were reported in 2 (2.9%) patients on TRADJENTA and 1 (1.5%) on placebo.

Renal function as measured by mean eGFR and creatinine clearance did not change over 52 weeks treatment compared to placebo.

Laboratory Tests

Changes in laboratory findings were similar in patients treated with TRADJENTA 5 mg compared to patients treated with placebo. Changes in laboratory values that occurred more frequently in the TRADJENTA group and $\geq 1\%$ more than in the placebo group were increases in uric acid (1.3% in the placebo group, 2.7% in the TRADJENTA group).

No clinically meaningful changes in vital signs were observed in patients treated with TRADJENTA.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Inducers of P-glycoprotein or CYP3A4 Enzymes

Rifampin decreased linagliptin exposure suggesting that the efficacy of TRADJENTA may be reduced when administered in combination with a strong P-gp or CYP3A4 inducer. Therefore, use of alternative treatments is strongly recommended when linagliptin is to be administered with a strong P-gp or CYP3A4 inducer [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category B

Reproduction studies have been performed in rats and rabbits. There are, however, no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, this drug should be used during pregnancy only if clearly needed.

Linagliptin administered during the period of organogenesis was not teratogenic at doses up to 30 mg/kg in the rat and 150 mg/kg in the rabbit, or approximately 49 and 1943 times the clinical dose based on AUC exposure. Doses of linagliptin causing maternal toxicity in the rat and the rabbit also caused developmental delays in skeletal ossification and slightly increased embryofetal loss in rat (1000 times the clinical dose) and increased fetal resorptions and visceral and skeletal variations in the rabbit (1943 times the clinical dose).

Linagliptin administered to female rats from gestation day 6 to lactation day 21 resulted in decreased body weight and delays in physical and behavioral development in male and female offspring at maternally toxic doses (exposures > 1000 times the clinical dose). No functional, behavioral, or reproductive toxicity was observed in offspring of rats exposed to 49 times the clinical dose.

Linagliptin crossed the placenta into the fetus following oral dosing in pregnant rats and rabbits.

8.3 Nursing Mothers

Available animal data have shown excretion of linagliptin in milk at a milk-to-plasma ratio of 4:1. It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when TRADJENTA is administered to a nursing woman.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of TRADJENTA in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

There were 4040 type 2 diabetes patients treated with linagliptin 5 mg from 15 clinical trials of TRADJENTA; 1085 (27%) were 65 years and over, while 131 (3%) were 75 years and over. Of these patients, 2566 were enrolled in 12 double-blind placebo-controlled studies; 591 (23%) were 65 years and over, while 82 (3%) were 75 years and over. No overall differences in safety or effectiveness were observed between patients 65 years and over and younger patients. Therefore, no dose adjustment is recommended in the elderly population. While clinical studies of linagliptin have not identified differences in response between the elderly and younger patients, greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.

8.6 Renal Impairment

No dose adjustment is recommended for patients with renal impairment [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8.7 Hepatic Impairment

No dose adjustment is recommended for patients with hepatic impairment [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

10 OVERDOSAGE

In the event of an overdose with TRADJENTA, contact the Poison Control Center. Employ the usual supportive measures (e.g., remove unabsorbed material from the gastrointestinal tract, employ clinical monitoring, and institute supportive treatment) as dictated by the patient's clinical status. Removal of linagliptin by hemodialysis or peritoneal dialysis is unlikely.

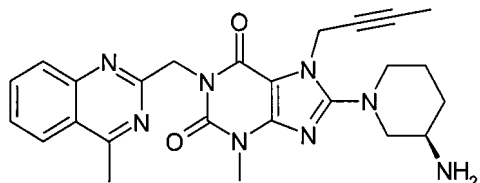
During controlled clinical trials in healthy subjects, with single doses of up to 600 mg of TRADJENTA (equivalent to 120 times the recommended daily dose) there were no dose-related clinical adverse drug reactions. There is no experience with doses above 600 mg in humans.

11 DESCRIPTION

TRADJENTA (linagliptin) tablets contain, as the active ingredient, an orally-active inhibitor of the dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) enzyme.

Linagliptin is described chemically as 1H-Purine-2,6-dione, 8-[(3R)-3-amino-1-piperidinyl]-7-(2-butyne-1-yl)-3,7-dihydro-3-methyl-1-[(4-methyl-2-quinazolonyl)methyl]-

The empirical formula is $C_{25}H_{28}N_8O_2$ and the molecular weight is 472.54 g/mol. The structural formula is:



Linagliptin is a white to yellowish, not or only slightly hygroscopic solid substance. It is very slightly soluble in water (0.9 mg/mL). Linagliptin is soluble in methanol (ca. 60 mg/mL), sparingly soluble in ethanol (ca. 10 mg/mL), very slightly soluble in isopropanol (<1 mg/mL), and very slightly soluble in acetone (ca. 1 mg/mL).

Each film-coated tablet of TRADJENTA contains 5 mg of linagliptin free base and the following inactive ingredients: mannitol, pregelatinized starch, corn starch, copovidone, and magnesium stearate. In addition, the film coating contains the following inactive ingredients: hypromellose, titanium dioxide, talc, polyethylene glycol, and red ferric oxide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Linagliptin is an inhibitor of DPP-4, an enzyme that degrades the incretin hormones glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP). Thus, linagliptin increases the concentrations of active incretin hormones, stimulating the release of insulin in a glucose-dependent manner and decreasing the levels of glucagon in the circulation. Both incretin hormones are involved in the physiological regulation of glucose homeostasis. Incretin hormones are secreted at a low basal level throughout the day and levels rise immediately after meal intake. GLP-1 and GIP increase insulin biosynthesis and secretion from pancreatic beta-cells in the presence of normal and elevated blood glucose levels. Furthermore, GLP-1 also reduces glucagon secretion from pancreatic alpha-cells, resulting in a reduction in hepatic glucose output.

12.2 Pharmacodynamics

Linagliptin binds to DPP-4 in a reversible manner and thus increases the concentrations of incretin hormones. Linagliptin glucose-dependently increases insulin secretion and lowers glucagon secretion, thus resulting in better regulation of glucose homeostasis. Linagliptin binds selectively to DPP-4, and selectively inhibits DPP-4 but not DPP-8 or DPP-9 activity *in vitro* at concentrations approximating therapeutic exposures.

Cardiac Electrophysiology

In a randomized, placebo-controlled, active-comparator, 4-way crossover study, 36 healthy subjects were administered a single oral dose of linagliptin 5 mg, linagliptin 100 mg (20 times the recommended dose), moxifloxacin, and placebo. No increase in QTc was observed with either the recommended dose of 5 mg or the 100-mg dose. At the 100-mg dose, peak linagliptin plasma concentrations were approximately 38-fold higher than the peak concentrations following a 5-mg dose.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of linagliptin has been characterized in healthy subjects and patients with type 2 diabetes. After oral administration of a single 5-mg dose to healthy subjects, peak plasma concentrations of linagliptin occurred at approximately 1.5 hours post dose (T_{max}); the mean plasma area under the curve (AUC) was 139 nmol*h/L and maximum concentration (C_{max}) was 8.9 nmol/L.

Plasma concentrations of linagliptin decline in at least a biphasic manner with a long terminal half-life (>100 hours), related to the saturable binding of linagliptin to DPP-4. The prolonged elimination phase does not contribute to the accumulation of the drug. The effective half-life for accumulation of linagliptin, as determined

from oral administration of multiple doses of linagliptin 5 mg, is approximately 12 hours. After once-daily dosing, steady-state plasma concentrations of linagliptin 5 mg are reached by the third dose, and C_{max} and AUC increased by a factor of 1.3 at steady state compared with the first dose. The intra-subject and inter-subject coefficients of variation for linagliptin AUC were small (12.6% and 28.5%, respectively). Plasma AUC of linagliptin increased in a less than dose-proportional manner in the dose range of 1 to 10 mg. The pharmacokinetics of linagliptin is similar in healthy subjects and in patients with type 2 diabetes.

Absorption

The absolute bioavailability of linagliptin is approximately 30%. High-fat meal reduced C_{max} by 15% and increased AUC by 4%; this effect is not clinically relevant. TRADJENTA may be administered with or without food.

Distribution

The mean apparent volume of distribution at steady state following a single intravenous dose of linagliptin 5 mg to healthy subjects is approximately 1110 L, indicating that linagliptin extensively distributes to the tissues. Plasma protein binding of linagliptin is concentration-dependent, decreasing from about 99% at 1 nmol/L to 75%-89% at ≥ 30 nmol/L, reflecting saturation of binding to DPP-4 with increasing concentration of linagliptin. At high concentrations, where DPP-4 is fully saturated, 70% to 80% of linagliptin remains bound to plasma proteins and 20% to 30% is unbound in plasma. Plasma binding is not altered in patients with renal or hepatic impairment.

Metabolism

Following oral administration, the majority (about 90%) of linagliptin is excreted unchanged, indicating that metabolism represents a minor elimination pathway. A small fraction of absorbed linagliptin is metabolized to a pharmacologically inactive metabolite, which shows a steady-state exposure of 13.3% relative to linagliptin.

Excretion

Following administration of an oral [^{14} C]-linagliptin dose to healthy subjects, approximately 85% of the administered radioactivity was eliminated via the enterohepatic system (80%) or urine (5%) within 4 days of dosing. Renal clearance at steady state was approximately 70 mL/min.

Specific Populations

Renal Impairment

An open-label pharmacokinetic study evaluated the pharmacokinetics of linagliptin 5 mg in male and female patients with varying degrees of chronic renal impairment. The study included 6 healthy subjects with normal renal function (creatinine clearance [CrCl] ≥ 80 mL/min), 6 patients with mild renal impairment (CrCl 50 to <80 mL/min), 6 patients with moderate renal impairment (CrCl 30 to <50 mL/min), 10 patients with type 2 diabetes mellitus and severe renal impairment (CrCl <30 mL/min), and 11 patients with type 2 diabetes mellitus and normal renal function. Creatinine clearance was measured by 24-hour urinary creatinine clearance measurements or estimated from serum creatinine based on the Cockcroft-Gault formula.

Under steady-state conditions, linagliptin exposure in patients with mild renal impairment was comparable to healthy subjects.

In patients with moderate renal impairment under steady-state conditions, mean exposure of linagliptin increased ($AUC_{\tau,ss}$ by 71% and C_{max} by 46%) compared with healthy subjects. This increase was not associated with a prolonged accumulation half-life, terminal half-life, or an increased accumulation factor. Renal excretion of linagliptin was below 5% of the administered dose and was not affected by decreased renal function.

Patients with type 2 diabetes mellitus and severe renal impairment showed steady-state exposure approximately 40% higher than that of patients with type 2 diabetes mellitus and normal renal function (increase in $AUC_{\tau,ss}$ by 42% and C_{max} by 35%). For both type 2 diabetes mellitus groups, renal excretion was below 7% of the administered dose.

These findings were further supported by the results of population pharmacokinetic analyses.

Hepatic Impairment

In patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh class A), steady-state exposure ($AUC_{\tau,ss}$) of linagliptin was approximately 25% lower and $C_{max,ss}$ was approximately 36% lower than in healthy subjects. In patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh class B), AUC_{ss} of linagliptin was about 14% lower and $C_{max,ss}$ was approximately 8% lower than in healthy subjects. Patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C) had comparable exposure of linagliptin in terms of AUC_{0-24} and approximately 23% lower C_{max} compared with healthy subjects. Reductions in the pharmacokinetic parameters seen in patients with hepatic impairment did not result in reductions in DPP-4 inhibition.

Body Mass Index (BMI)/Weight

No dose adjustment is necessary based on BMI/weight. BMI/weight had no clinically meaningful effect on the pharmacokinetics of linagliptin based on a population pharmacokinetic analysis.

Gender

No dose adjustment is necessary based on gender. Gender had no clinically meaningful effect on the pharmacokinetics of linagliptin based on a population pharmacokinetic analysis.

Geriatric

Age did not have a clinically meaningful impact on the pharmacokinetics of linagliptin based on a population pharmacokinetic analysis.

Pediatric

Studies characterizing the pharmacokinetics of linagliptin in pediatric patients have not yet been performed.

Race

No dose adjustment is necessary based on race. Race had no clinically meaningful effect on the pharmacokinetics of linagliptin based on available pharmacokinetic data, including subjects of White, Hispanic, Black, and Asian racial groups.

Drug Interactions

In vitro Assessment of Drug Interactions

Linagliptin is a weak to moderate inhibitor of CYP isozyme CYP3A4, but does not inhibit other CYP isozymes and is not an inducer of CYP isozymes, including CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, and 4A11.

Linagliptin is a P-glycoprotein (P-gp) substrate, and inhibits P-gp mediated transport of digoxin at high concentrations. Based on these results and *in vivo* drug interaction studies, linagliptin is considered unlikely to cause interactions with other P-gp substrates at therapeutic concentrations.

***In vivo* Assessment of Drug Interactions**

Inducers of CYP3A4 or P-gp (e.g., rifampin) decrease exposure to linagliptin to subtherapeutic and likely ineffective concentrations. For patients requiring use of such drugs, an alternative to linagliptin is strongly recommended. *In vivo* studies indicated evidence of a low propensity for causing drug interactions with substrates of CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-gp and organic cationic transporter (OCT). No dose adjustment of TRADJENTA is recommended based on results of the described pharmacokinetic studies.

Table 2 Effect of Coadministered Drugs on Systemic Exposure of Linagliptin

Coadministered Drug	Dosing of Coadministered Drug*	Dosing of Linagliptin*	Geometric Mean Ratio (ratio with/without coadministered drug) No effect = 1.0	
			AUC†	Cmax
No dosing adjustments required for TRADJENTA when given with following coadministered drugs:				
Metformin	850 mg TID	10 mg QD	1.20	1.03
Glyburide	1.75 mg [#]	5 mg QD	1.02	1.01
Pioglitazone	45 mg QD	10 mg QD	1.13	1.07
Ritonavir	200 mg BID	5 mg [#]	2.01	2.96
The efficacy of TRADJENTA may be reduced when administered in combination with strong inducers of CYP3A4 or P-gp (e.g., rifampin). Use of alternative treatments is strongly recommended [see Drug Interactions (7.1)].				
Rifampin	600 mg QD	5 mg QD	0.60	0.56

*Multiple dose (steady state) unless otherwise noted

#Single dose

†AUC = AUC(0 to 24 hours) for single dose treatments and AUC = AUC(TAU) for multiple dose treatments

QD = once daily

BID = twice daily

TID = three times daily

Table 3 Effect of Linagliptin on Systemic Exposure of Coadministered Drugs

Coadministered Drug	Dosing of Coadministered Drug*	Dosing of Linagliptin*	Geometric Mean Ratio (ratio with/without coadministered drug) No effect = 1.0		
				AUC†	Cmax
No dosing adjustments required for the following coadministered drugs:					
Metformin	850 mg TID	10 mg QD	metformin	1.01	0.89
Glyburide	1.75 mg [#]	5 mg QD	glyburide	0.86	0.86
Pioglitazone	45 mg QD	10 mg QD	pioglitazone metabolite M-III metabolite M-IV	0.94 0.98 1.04	0.86 0.96 1.05
Digoxin	0.25 mg QD	5 mg QD	digoxin	1.02	0.94
Simvastatin	40 mg QD	10 mg QD	simvastatin simvastatin acid	1.34 1.33	1.10 1.21
Warfarin	10 mg [#]	5 mg QD	R-warfarin S-warfarin INR PT	0.99 1.03 0.93** 1.03**	1.00 1.01 1.04** 1.15**
Ethinylestradiol and levonorgestrel	ethinylestradiol 0.03 mg and levonorgestrel 0.150 mg QD	5 mg QD	ethinylestradiol levonorgestrel	1.01 1.09	1.08 1.13

*Multiple dose (steady state) unless otherwise noted

#Single dose

†AUC = AUC(INF) for single dose treatments and AUC = AUC(TAU) for multiple dose treatments

**AUC=AUC(0-168) and Cmax=Emax for pharmacodynamic end points

INR = International Normalized Ratio

PT = Prothrombin Time

QD = once daily

TID = three times daily

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Linagliptin did not increase the incidence of tumors in male and female rats in a 2-year study at doses of 6, 18, and 60 mg/kg. The highest dose of 60 mg/kg is approximately 418 times the clinical dose of 5 mg/day based on AUC exposure. Linagliptin did not increase the incidence of tumors in mice in a 2-year study at doses up to 80 mg/kg (males) and 25 mg/kg (females), or approximately 35- and 270-times the clinical dose based on AUC exposure. Higher doses of linagliptin in female mice (80 mg/kg) increased the incidence of lymphoma at approximately 215-times the clinical dose based on AUC exposure.

Linagliptin was not mutagenic or clastogenic with or without metabolic activation in the Ames bacterial mutagenicity assay, a chromosomal aberration test in human lymphocytes, and an *in vivo* micronucleus assay.

In fertility studies in rats, linagliptin had no adverse effects on early embryonic development, mating, fertility, or bearing live young up to the highest dose of 240 mg/kg (approximately 943-times the clinical dose based on AUC exposure).

14 CLINICAL STUDIES

TRADJENTA has been studied as monotherapy and in combination with metformin, glimepiride, pioglitazone, and insulin.

A total of 3648 patients with type 2 diabetes were randomized and exposed to linagliptin for at least 12 weeks in 10 double-blind, placebo-controlled clinical efficacy studies evaluating the effects of TRADJENTA on glycemic control. The overall ethnic/racial distribution in these studies was 69% White, 29% Asian, and 2.5% Black, and included 16% Hispanic/Latino patients. Fifty two percent of patients were male. Patients had an overall mean age of 57 years (range 20 to 91 years). In addition, an active (glimepiride)-controlled study of 104 weeks' duration was conducted in 1551 patients with type 2 diabetes who had inadequate glycemic control on metformin, and a placebo-controlled study of 52 weeks' duration was conducted in 133 patients with type 2 diabetes and severe chronic renal impairment (eGFR <30 mL/min).

In patients with type 2 diabetes, treatment with TRADJENTA produced clinically significant improvements in hemoglobin A1c (A1C), fasting plasma glucose (FPG), and 2-hour post-prandial glucose (PPG) compared with placebo.

14.1 Monotherapy

A total of 730 patients with type 2 diabetes participated in 2 double-blind, placebo-controlled studies, one of 18 weeks' and another of 24 weeks' duration, to evaluate the efficacy and safety of TRADJENTA monotherapy. In both monotherapy studies, patients currently on an antihyperglycemic agent discontinued the agent and underwent a diet, exercise, and drug washout period of about 6 weeks that included an open-label placebo run-in during the last 2 weeks. Patients with inadequate glycemic control (A1C 7% to 10%) after the washout period were randomized; patients not currently on antihyperglycemic agents (off therapy for at least 8 weeks) with inadequate glycemic control (A1C 7% to 10%) were randomized after completing the 2-week, open-label, placebo run-in period. In the 18-week study, only patients ineligible for metformin were recruited. In the 18-week study, 76 patients were randomized to placebo and 151 to TRADJENTA 5 mg; in the 24-week study, 167 patients were randomized to placebo and 336 to TRADJENTA 5 mg. Patients who failed to meet specific glycemic goals during the 18-week study received rescue therapy with pioglitazone and/or insulin; metformin rescue therapy was used in the 24-week trial.

Treatment with TRADJENTA 5 mg daily provided statistically significant improvements in A1C, FPG, and 2-hour PPG compared with placebo (Table 4). In the 18-week study, 12% of patients receiving TRADJENTA 5 mg and 18% who received placebo required rescue therapy. In the 24-week study, 10.2% of patients receiving TRADJENTA 5 mg and 20.9% of patients receiving placebo required rescue therapy. The improvement in A1C compared with placebo was not affected by gender, age, race, prior antihyperglycemic therapy, baseline BMI, or a standard index of insulin resistance (HOMA-IR). As is typical for trials of agents to treat type 2 diabetes, the mean reduction in A1C with TRADJENTA appears to be related to the degree of A1C elevation at baseline. In these 18- and 24-week studies, the changes from baseline in A1C were -0.4% and -0.4%, respectively, for those given TRADJENTA, and 0.1% and 0.3%, respectively, for those given placebo. Change from baseline in body weight did not differ significantly between the groups.

Table 4 Glycemic Parameters in Placebo-Controlled Monotherapy Studies of TRADJENTA*

	18-Week Study		24-Week Study	
	TRADJENTA 5 mg	Placebo	TRADJENTA 5 mg	Placebo
A1C (%)				
Number of patients	n = 147	n = 73	n = 333	n = 163
Baseline (mean)	8.1	8.1	8.0	8.0
Change from baseline (adjusted mean***)	-0.4	0.1	-0.4	0.3
Difference from placebo (adjusted mean) (95% CI)	-0.6 (-0.9, -0.3)	--	-0.7 (-0.9, -0.5)	--
Patients [n (%)] achieving A1C <7%**	32 (23.5)	8 (11.8)	77 (25)	17 (12)
FPG (mg/dL)				
Number of patients	n = 138	n = 66	n = 318	n = 149
Baseline (mean)	178	176	164	166
Change from baseline (adjusted mean***)	-13	7	-9	15
Difference from placebo (adjusted mean) (95% CI)	-21 (-31, -10)	--	-23 (-30, -16)	--
2-hour PPG (mg/dL)				
Number of patients	Data not available	Data not available	n = 67	n = 24
Baseline (mean)	--	--	258	244
Change from baseline (adjusted mean***)	--	--	-34	25
Difference from placebo (adjusted mean) (95% CI)	--	--	-58 (-82, -34)	--

*Full analysis population using last observation on study
**18-week study: Placebo, n=68; TRADJENTA, n=136
24-week study: Placebo, n=147; TRADJENTA, n=306
***18-week study. HbA1c: ANCOVA model included treatment, reason for metformin intolerance and number of prior oral anti-diabetic medicine(s) (OADs) as class-effects, as well as baseline HbA1c as continuous covariates. FPG: ANCOVA model included treatment, reason for metformin intolerance and number of prior OADs as class-effects, as well as baseline HbA1c and baseline FPG as continuous covariates.
24-week study. HbA1c: ANCOVA model included treatment and number of prior OADs as class-effects, as well as baseline HbA1c as continuous covariates. FPG: ANCOVA model included treatment and number of prior OADs as class-effects, as well as baseline HbA1c and baseline FPG as continuous covariates. PPG: ANCOVA model included treatment and number of prior OADs as class-effects, as well as baseline HbA1c and baseline postprandial glucose after two hours as covariate.

14.2 Combination Therapy

Add-on Combination Therapy with Metformin

A total of 701 patients with type 2 diabetes participated in a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study designed to assess the efficacy of TRADJENTA in combination with metformin. Patients already on metformin (n = 491) at a dose of at least 1500 mg per day were randomized after completing a 2-week, open-label, placebo run-in period. Patients on metformin and another antihyperglycemic agent (n = 207) were randomized after a run-in period of approximately 6 weeks on metformin (at a dose of at least 1500 mg per day) in monotherapy. Patients were randomized to the addition of either TRADJENTA 5 mg or placebo, administered once daily. Patients who failed to meet specific glycemic goals during the studies were treated with glimepiride rescue.

In combination with metformin, TRADJENTA provided statistically significant improvements in A1C, FPG, and 2-hour PPG compared with placebo (Table 5). Rescue glycemic therapy was used in 7.8% of patients treated with TRADJENTA 5 mg and in 18.9% of patients treated with placebo. A similar decrease in body weight was observed for both treatment groups.

Table 5 Glycemic Parameters in Placebo-Controlled Study for TRADJENTA in Combination with Metformin*

	TRADJENTA 5 mg + Metformin	Placebo + Metformin
A1C (%)		
Number of patients	n = 513	n = 175
Baseline (mean)	8.1	8.0
Change from baseline (adjusted mean***)	-0.5	0.15
Difference from placebo + metformin (adjusted mean) (95% CI)	-0.6 (-0.8, -0.5)	--
Patients [n (%)] achieving A1C <7%**	127 (26.2)	15 (9.2)
FPG (mg/dL)		
Number of patients	n = 495	n = 159
Baseline (mean)	169	164
Change from baseline (adjusted mean***)	-11	11
Difference from placebo + metformin (adjusted mean) (95% CI)	-21 (-27, -15)	--
2-hour PPG (mg/dL)		
Number of patients	n = 78	n = 21
Baseline (mean)	270	274
Change from baseline (adjusted mean***)	-49	18
Difference from placebo + metformin (adjusted mean) (95% CI)	-67 (-95, -40)	--

*Full analysis population using last observation on study

**TRADJENTA 5 mg + Metformin, n=485; Placebo + Metformin, n=163.

***HbA1c: ANCOVA model included treatment and number of prior oral OADs as class-effects, as well as baseline HbA1c as continuous covariates. FPG: ANCOVA model included treatment and number of prior OADs as class-effects, as well as baseline HbA1c and baseline FPG as continuous covariates. PPG: ANCOVA model included treatment and number of prior OADs as class-effects, as well as baseline HbA1c and baseline postprandial glucose after two hours as covariate.

Initial Combination Therapy with Metformin

A total of 791 patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control on diet and exercise participated in the 24-week, randomized, double-blind, portion of this placebo-controlled factorial study designed to assess the efficacy of TRADJENTA as initial therapy with metformin. Patients on an antihyperglycemic agent (52%) underwent a drug washout period of 4 weeks' duration. After the washout period and after completing a 2-week single-blind placebo run-in period, patients with inadequate glycemic control (A1C ≥7.0% to ≤10.5%) were randomized. Patients with inadequate glycemic control (A1C ≥7.5% to <11.0%) not on antihyperglycemic agents at study entry (48%) immediately entered the 2-week, single-blind, placebo run-in period and then were randomized. Randomization was stratified by baseline A1C (<8.5% vs ≥8.5%) and use of a prior oral antidiabetic drug (none vs monotherapy). Patients were randomized in a 1:2:2:2:2 ratio to either placebo or one of 5 active-treatment arms. Approximately equal numbers of patients were randomized to receive initial therapy with 5 mg of TRADJENTA once daily, 500 mg or 1000 mg of metformin twice daily, or 2.5 mg of linagliptin twice daily in combination with 500 mg or 1000 mg of metformin twice daily. Patients who failed to meet specific glycemic goals during the study were treated with sulfonylurea, thiazolidinedione, or insulin rescue therapy.

Initial therapy with the combination of linagliptin and metformin provided significant improvements in A1C and fasting plasma glucose (FPG) compared to placebo, to metformin alone, and to linagliptin alone (Table 6).

The adjusted mean treatment difference in A1C from baseline to week 24 (LOCF) was -0.5% (95% CI -0.7, -0.3; p<0.0001) for linagliptin 2.5 mg/metformin 1000 mg twice daily compared to metformin 1000 mg twice daily; -1.1% (95% CI -1.4, -0.9; p<0.0001) for linagliptin 2.5 mg/metformin 1000 mg twice daily compared to TRADJENTA 5 mg once daily; -0.6% (95% CI -0.8, -0.4; p<0.0001) for linagliptin 2.5 mg/metformin 500 mg twice daily compared to metformin 500 mg twice daily; and -0.8% (95% CI -1.0, -0.6; p<0.0001) for linagliptin 2.5 mg/metformin 500 mg twice daily compared to TRADJENTA 5 mg once daily.

Lipid effects were generally neutral. No meaningful change in body weight was noted in any of the 6 treatment groups.

Table 6 Glycemic Parameters at Final Visit (24-Week Study) for Linagliptin and Metformin, Alone and in Combination in Randomized Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Diet and Exercise**

	Placebo	TRADJENTA 5 mg Once Daily	Metformin 500 mg Twice Daily	Linagliptin 2.5 mg Twice Daily* + Metformin 500 mg Twice Daily	Metformin 1000 mg Twice Daily	Linagliptin 2.5 mg Twice Daily* + Metformin 1000 mg Twice Daily
A1C (%)						
Number of patients	n = 65	n = 135	n = 141	n = 137	n = 138	n = 140
Baseline (mean)	8.7	8.7	8.7	8.7	8.5	8.7
Change from baseline (adjusted mean****)	0.1	-0.5	-0.6	-1.2	-1.1	-1.6
Difference from placebo (adjusted mean) (95% CI)	--	-0.6 (-0.9, -0.3)	-0.8 (-1.0, -0.5)	-1.3 (-1.6, -1.1)	-1.2 (-1.5, -0.9)	-1.7 (-2.0, -1.4)

Patients [n (%)] achieving A1C <7%***	7 (10.8)	14 (10.4)	26 (18.6)	41 (30.1)	42 (30.7)	74 (53.6)
Patients (%) receiving rescue medication	29.2	11.1	13.5	7.3	8.0	4.3
FPG (mg/dL)						
Number of patients	n = 61	n = 134	n = 136	n = 135	n = 132	n = 136
Baseline (mean)	203	195	191	199	191	196
Change from baseline (adjusted mean****)	10	-9	-16	-33	-32	-49
Difference from placebo (adjusted mean) (95% CI)	--	-19 (-31, -6)	-26 (-38, -14)	-43 (-56, -31)	-42 (-55, -30)	-60 (-72, -47)

*Total daily dose of TRADJENTA is equal to 5 mg
**Full analysis population using last observation on study
***Metformin 500 mg twice daily, n=140; Linagliptin 2.5 mg twice daily + met 500 twice daily, n=136; Metformin 1000 mg twice daily, n=137; Linagliptin 2.5 mg twice daily and Metformin 1000 mg twice daily, n=138.
****HbA1c: ANCOVA model included treatment and number of prior OADs as class-effects, as well as baseline HbA1c as continuous covariates. FPG: ANCOVA model included treatment and number of prior OADs as class-effects, as well as baseline HbA1c and baseline FPG as continuous covariates.

Active-Controlled Study vs Glimepiride in Combination with Metformin

The efficacy of TRADJENTA was evaluated in a 104-week, double-blind, glimepiride-controlled, non-inferiority study in patients with type 2 diabetes with insufficient glycemic control despite metformin therapy. Patients being treated with metformin only entered a run-in period of 2 weeks' duration, whereas patients pretreated with metformin and one additional antihyperglycemic agent entered a run-in treatment period of 6 weeks' duration with metformin monotherapy (dose of ≥1500 mg/day) and washout of the other agent. After an additional 2-week placebo run-in period, those with inadequate glycemic control (A1C 6.5% to 10%) were randomized 1:1 to the addition of TRADJENTA 5 mg once daily or glimepiride. Randomization was stratified by baseline HbA1c (<8.5% versus ≥8.5%), and the previous use of antidiabetic drugs (metformin alone vs metformin plus one other OAD). Patients receiving glimepiride were given an initial dose of 1 mg/day and then electively titrated over the next 12 weeks to a maximum dose of 4 mg/day as needed to optimize glycemic control. Thereafter, the glimepiride dose was to be kept constant, except for down-titration to prevent hypoglycemia.

After 52 and 104 weeks, TRADJENTA and glimepiride both had reductions from baseline in A1C (52 weeks: -0.4% for TRADJENTA, -0.6% for glimepiride; 104 weeks: -0.2% for TRADJENTA, -0.4% for glimepiride) from a baseline mean of 7.7% (Table 7). The mean difference between groups in A1C change from baseline was 0.2% with 2-sided 97.5% confidence interval (0.1%, 0.3%) for the intent-to-treat population using last observation carried forward. These results were consistent with the completers analysis.

Table 7 Glycemic Parameters at 52 and 104 Weeks in Study Comparing TRADJENTA to Glimepiride as Add-On Therapy in Patients Inadequately Controlled on Metformin**

	Week 52		Week 104	
	TRADJENTA 5 mg + Metformin	Glimepiride + Metformin (mean Glimepiride dose 3 mg)	TRADJENTA 5 mg + Metformin	Glimepiride + Metformin (mean Glimepiride dose 3 mg)
A1C (%)				
Number of patients	n = 764	n = 755	n = 764	n = 755
Baseline (mean)	7.7	7.7	7.7	7.7
Change from baseline (adjusted mean****)	-0.4	-0.6	-0.2	-0.4
Difference from glimepiride (adjusted mean) (97.5% CI)	0.2 (0.1, 0.3)	--	0.2 (0.1, 0.3)	--
FPG (mg/dL)				
Number of patients	n = 733	n = 725	n = 733	n = 725
Baseline (mean)	164	166	164	166
Change from baseline (adjusted mean****)	-8*	-15	-2†	-9
Hypoglycemia incidence (%)***				
Number of patients	n = 776	n = 775	n = 776	n = 775
Incidence****	5.3 *	31.1	7.5 *	36.1

*p<0.0001 vs glimepiride; †p=0.0012 vs glimepiride
**Full analysis population using last observation on study
***Hypoglycemic incidence included both asymptomatic events (not accompanied by typical symptoms and plasma glucose concentration of ≤70 mg/dL) and symptomatic events with typical symptoms of hypoglycemia and plasma glucose concentration of ≤70 mg/dL.
****HbA1c: ANCOVA model included treatment and number of prior OADs as class-effects, as well as baseline HbA1c as continuous covariates. FPG: ANCOVA model included treatment and number of prior OADs as class-effects, as well as baseline HbA1c and baseline FPG as continuous covariates. Hypoglycemia incidence (%): Cochran-Mantel-Haenszel test was performed on the patient population contained in the treated set, to compare the proportion of patients with hypoglycaemic events between patients treated with linagliptin and patients treated with glimepiride.

Patients treated with linagliptin had a mean baseline body weight of 86 kg and were observed to have an adjusted mean decrease in body weight of 1.1 kg at 52 weeks and 1.4 kg at 104 weeks. Patient on glimepiride had a mean baseline body weight of 87 kg and were observed to have an adjusted mean increase from baseline in body weight of 1.4 kg at 52 weeks and 1.3 kg at 104 weeks (treatment difference p<0.0001 for both timepoints).

Add-On Combination Therapy with Pioglitazone

A total of 389 patients with type 2 diabetes participated in a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study designed to assess the efficacy of TRADJENTA in combination with pioglitazone. Therapy was stopped in patients on oral antihyperglycemic therapy for a period of 6 weeks (4 weeks followed by a 2-week, open-label, placebo run-in period). Drug-naïve patients entered directly into the 2-week placebo run-in period. After the run-in period, patients were randomized to receive either TRADJENTA 5 mg or placebo, both in addition to pioglitazone 30 mg daily. Patients who failed to meet specific glycemic goals during the studies were treated with metformin rescue. Glycemic endpoints measured were A1C and FPG.

In initial combination with pioglitazone 30 mg, TRADJENTA 5 mg provided statistically significant improvements in A1C and FPG compared to placebo with pioglitazone (Table 8). Rescue therapy was used in 7.9% of patients treated with TRADJENTA 5 mg/pioglitazone 30 mg and 14.1% of patients treated with placebo/pioglitazone 30 mg. Patient weight increased in both groups during the study with an adjusted mean change from baseline of 2.3 kg and 1.2 kg in the TRADJENTA 5 mg/pioglitazone 30 mg and placebo/pioglitazone 30 mg groups, respectively (p = 0.0141).

Table 8 Glycemic Parameters in Placebo-Controlled Study for TRADJENTA in Combination Therapy with Pioglitazone*

	TRADJENTA 5 mg + Pioglitazone	Placebo + Pioglitazone
A1C (%)		
Number of patients	n = 252	n = 128
Baseline (mean)	8.6	8.6
Change from baseline (adjusted mean**)	-1.1	-0.6
Difference from placebo + pioglitazone (adjusted mean) (95% CI)	-0.5 (-0.7, -0.3)	--
Patients [n (%)] achieving A1C <7%	108 (42.9)	39 (30.5)
FPG (mg/dL)		
Number of patients	n = 243	n = 122
Baseline (mean)	188	186
Change from baseline (adjusted mean**)	-33	-18
Difference from placebo + pioglitazone (adjusted mean) (95% CI)	-14 (-21, -7)	--

*Full analysis population using last observation on study

**HbA1c: ANCOVA model included treatment and number of prior OADs as class-effects, as well as baseline HbA1c as continuous covariates. FPG: ANCOVA model included treatment and number of prior OADs as class-effects, as well as baseline HbA1c and baseline FPG as continuous covariates.

Add-On Combination with Sulfonylureas

A total of 245 patients with type 2 diabetes participated in an 18-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study designed to assess the efficacy of TRADJENTA in combination with sulfonylurea (SU). Patients on sulfonylurea monotherapy (n = 142) were randomized after completing a 2-week, single-blind, placebo run-in period. Patients on a sulfonylurea plus one additional oral antihyperglycemic agent (n = 103) were randomized after a wash-out period of 4 weeks and a 2-week, single-blind, placebo run-in period. Patients were randomized to the addition of TRADJENTA 5 mg or to placebo, each administered once daily. Patients who failed to meet specific glycemic goals during the studies were treated with metformin rescue. Glycemic endpoints measured included A1C and FPG.

In combination with a sulfonylurea, TRADJENTA provided statistically significant improvements in A1C compared with placebo following 18 weeks' treatment; the improvements in FPG observed with TRADJENTA were not statistically significant compared with placebo (Table 9). Rescue therapy was used in 7.6% of patients treated with TRADJENTA 5 mg and 15.9% of patients treated with placebo. There was no significant difference between TRADJENTA and placebo in body weight.

Table 9 Glycemic Parameters in Placebo-Controlled Study for TRADJENTA in Combination with Sulfonylurea*

	TRADJENTA 5 mg + SU	Placebo + SU
A1C (%)		
Number of patients	n = 158	n = 82
Baseline (mean)	8.6	8.6
Change from baseline (adjusted mean***)	-0.5	-0.1
Difference from placebo + SU (adjusted mean) (95% CI)	-0.5 (-0.7, -0.2)	--
Patients [n (%)] achieving A1C <7%**	23 (14.7)	3 (3.7)
FPG (mg/dL)		
Number of patients	n = 155	n = 78
Baseline (mean)	180	171
Change from baseline (adjusted mean***)	-8	-2
Difference from placebo + SU (adjusted mean) (95% CI)	-6 (-17, 4)	--

SU = sulfonylurea

*Full analysis population using last observation on study

**TRADJENTA 5 mg+SU, n=156; Placebo + SU, n=82.

***HbA1c: ANCOVA model included treatment and number of prior OADs as class-effects, as well as baseline HbA1c as continuous covariates. FPG: ANCOVA model included treatment and number of prior OADs as class-effects, as well as baseline HbA1c and baseline FPG as continuous covariates

Add-On Combination Therapy with Metformin and a Sulfonylurea

A total of 1058 patients with type 2 diabetes participated in a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study designed to assess the efficacy of TRADJENTA in combination with a sulfonylurea and metformin. The most common sulfonylureas used by patients in the study were: glimepiride (31%), glibenclamide (26%), and gliclazide (26%, not available in the United States). Patients on a sulfonylurea and metformin were randomized to receive TRADJENTA 5 mg or placebo, each administered once daily. Patients who failed to meet specific glycemic goals during the study were treated with pioglitazone rescue. Glycemic endpoints measured included A1C and FPG.

In combination with a sulfonylurea and metformin, TRADJENTA provided statistically significant improvements in A1C and FPG compared with placebo (Table 10). In the entire study population (patients on TRADJENTA in combination with sulfonylurea and metformin), a mean reduction from baseline relative to placebo in A1C of -0.6% and in FPG of -13 mg/dL was seen. Rescue therapy was used in 5.4% of patients treated with TRADJENTA 5 mg and in 13% of patients treated with placebo. Change from baseline in body weight did not differ significantly between the groups.

Table 10 Glycemic Parameters in Placebo-Controlled Study for TRADJENTA in Combination with Metformin and Sulfonylurea*

	TRADJENTA 5 mg + Metformin + SU	Placebo + Metformin + SU
A1C (%)		
Number of patients	n = 778	n = 262
Baseline (mean)	8.2	8.1
Change from baseline (adjusted mean***)	-0.7	-0.1
Difference from placebo (adjusted mean) (95% CI)	-0.6 (-0.7, -0.5)	--
Patients [n (%)] achieving A1C <7%**	217 (29.2)	20 (8.1)
FPG (mg/dL)		
Number of patients	n = 739	n = 248

Baseline (mean)	159	163
Change from baseline (adjusted mean***)	-5	8
Difference from placebo (adjusted mean) (95% CI)	-13 (-18, -7)	--

SU = sulfonylurea
*Full analysis population using last observation on study
**TRADJENTA 5 mg+Metformin+SU, n=742; Placebo + Metformin+ SU, n=247
***HbA1c: ANCOVA model included treatment as class-effects and baseline HbA1c as continuous covariates. FPG; ANCOVA model included treatment as class-effects, as well as baseline HbA1c and baseline FPG as continuous covariates.

Add-On Combination Therapy with Insulin

A total of 1261 patients with type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin alone or basal insulin in combination with oral drugs participated in a randomized, double-blind placebo controlled trial designed to evaluate the efficacy of TRADJENTA as add-on therapy to basal insulin over 24-weeks. Randomization was stratified by baseline HbA1c (<8.5% versus ≥8.5%), renal function impairment status (based on baseline eGFR), and concomitant use of oral antidiabetic drugs (none, metformin only, pioglitazone only, metformin + pioglitazone). Patients with a baseline A1C of ≥7% and ≤10% were included in the study including 709 patients with renal impairment (eGFR <90 mL/min), most of whom (n=575) were categorized as mild renal impairment (eGFR 60 to <90 mL/min). Patients entered a 2-week placebo run-in period on basal insulin (e.g., insulin glargine, insulin detemir, or NPH insulin) with or without metformin and/or pioglitazone background therapy. Following the run-in period, patients with inadequate glycemic control were randomized to the addition of either 5 mg of TRADJENTA or placebo, administered once daily. Patients were maintained on a stable dose of insulin prior to enrollment, during the run-in period and during the first 24 weeks of treatment. Patients who failed to meet specific glycemic goals during the double-blind treatment period were rescued by increasing background insulin dose.

TRADJENTA used in combination with insulin (with or without metformin and/or pioglitazone), provided statistically significant improvements in A1C and FPG compared to placebo (Table 11) after 24 weeks of treatment. The mean total daily insulin dose at baseline was 42 units for patients treated with TRADJENTA and 40 units for patients treated with placebo. Background baseline diabetes therapy included use of: insulin alone (16.1%), insulin combined with metformin only (75.5%), insulin combined with metformin and pioglitazone (7.4%), and insulin combined with pioglitazone only (1%). The mean change from baseline to Week 24 in the daily dose of insulin was +1.3 IU in the placebo group and +0.6 IU in the TRADJENTA group. The mean change in body weight from baseline to Week 24 was similar in the two treatment groups. The rate of hypoglycemia, defined as all symptomatic or asymptomatic episodes with a self measured blood glucose was also similar in both groups (21.4% TRADJENTA; 22.9% placebo) in the first 24-weeks of the study.

Table 11 Glycemic Parameters in Placebo-Controlled Study for TRADJENTA in Combination with Insulin*

	TRADJENTA 5 mg + Insulin	Placebo + Insulin
A1C (%)		
Number of patients	n = 618	n = 617
Baseline (mean)	8.3	8.3
Change from baseline (adjusted mean***)	-0.6	0.1
Difference from placebo (adjusted mean***) (95% CI)	-0.7 (-0.7, -0.6)	--
Patients [n (%)] achieving A1C <7%**	116 (19.5)	48 (8.1)
FPG (mg/dL)		
Number of patients	n = 613	n = 608
Baseline (mean)	147	151
Change from baseline (adjusted mean***)	-8	3
Difference from placebo (adjusted mean***) (95% CI)	-11 (-16, -6)	--

*Full analysis population using last observation carried forward (LOCF) method on study
**TRADJENTA+Insulin, N=595; Placebo+Insulin, N=593
***HbA1c: ANCOVA model included treatment, categorical renal function impairment status and concomitant OADs as class-effects, as well as baseline HbA1c as continuous covariates. FPG: ANCOVA model included treatment, categorical renal function impairment status and concomitant OADs as class-effects, as well as baseline HbA1c and baseline FPG as continuous covariates.

The difference between treatment with linagliptin and placebo in terms of adjusted mean change from baseline in HbA1c after 24 weeks was comparable for patients with no renal impairment (eGFR ≥ 90 mL/min, n=539), with mild renal impairment (eGFR 60 to <90 mL/min, n= 565), or with moderate renal impairment (eGFR 30 to <60 mL/min, n=124).

14.3 Renal Impairment

A total of 133 patients with type 2 diabetes participated in a 52 week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial designed to evaluate the efficacy and safety of TRADJENTA in patients with both type 2 diabetes and severe chronic renal impairment. Participants with an estimated [based on the four variables modified diet in renal disease (MDRD) equation] GFR value of <30 mL/min were eligible to participate in the study. Randomization was stratified by baseline HbA1c (≤8% and >8%) and background antidiabetic therapy (insulin or any combination with insulin, SU or glinides as monotherapy and pioglitazone or any other antidiabetics excluding any other DPP-4 inhibitors). For the initial 12 weeks of the study, background antidiabetic therapy was kept stable and included insulin, sulfonylurea, glinides, and pioglitazone. For the remainder of the trial, dose adjustments in antidiabetic background therapy were allowed. At baseline in this trial, 62.5% of patients were receiving insulin alone as background diabetes therapy, and 12.5% were receiving sulfonylurea alone.

After 12 weeks of treatment, TRADJENTA 5 mg provided statistically significant improvement in A1C compared to placebo, with an adjusted mean change of -0.6% compared to placebo (95% Confidence Interval -0.9, -0.3) based on the analysis using last observation carried forward (LOCF). With adjustments in antidiabetic background therapy after the initial 12 weeks, efficacy was maintained for 52 weeks, with an adjusted mean change from baseline in A1C of -0.7% compared to placebo (95% Confidence Interval -1.0, -0.4) based on analysis using LOCF.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

TRADJENTA tablets are available as light red, round, biconvex, bevel-edged, film-coated tablets containing 5 mg of linagliptin. TRADJENTA tablets are debossed with "D5" on one side and the Boehringer Ingelheim logo on the other side.

They are supplied as follows:
Bottles of 30 (NDC 0597-0140-30)
Bottles of 90 (NDC 0597-0140-90)

Cartons containing 10 blister cards of 10 tablets each (10 x 10) (NDC 0597-0140-61)
If repackaging is required, dispense in a tight container as defined in USP.

Storage

Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15°-30°C (59°-86°F) [see USP Controlled Room Temperature]. Store in a safe place out of reach of children.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-Approved Patient Labeling.

17.1 Instructions

Inform patients of the potential risks and benefits of TRADJENTA and of alternative modes of therapy. Also inform patients about the importance of adherence to dietary instructions, regular physical activity, periodic blood glucose monitoring and A1C testing, recognition and management of hypoglycemia and hyperglycemia, and assessment for diabetes complications. Advise patients to seek medical advice promptly during periods of stress such as fever, trauma, infection, or surgery, as medication requirements may change.

Instruct patients to take TRADJENTA only as prescribed. If a dose is missed, advise patients not to double their next dose.

Instruct patients to read the Patient Information before starting TRADJENTA therapy and to reread it each time the prescription is renewed. Instruct patients to inform their doctor or pharmacist if they develop any unusual symptom, or if any known symptom persists or worsens.

17.2 Laboratory Tests

Inform patients that response to all diabetic therapies should be monitored by periodic measurements of blood glucose and A1C levels, with a goal of decreasing these levels toward the normal range. A1C monitoring is especially useful for evaluating long-term glycemic control.

Distributed by:

Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.
Ridgefield, CT 06877 USA

Marketed by:

Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.
Ridgefield, CT 06877 USA
and
Eli Lilly and Company
Indianapolis, IN 46285 USA

Licensed from:

Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim, Germany

Copyright 2012 Boehringer Ingelheim International GmbH
ALL RIGHTS RESERVED

IT5253MJ032012
10007261/06

IT5437H
10007237/06

PATIENT INFORMATION

TRADJENTA® (TRAD gen ta) (linagliptin) Tablets

Read this Patient Information before you start taking TRADJENTA and each time you get a refill. There may be new information. This information does not take the place of talking to your doctor about your medical condition or your treatment.

What is TRADJENTA?

- TRADJENTA is a prescription medicine used along with diet and exercise to lower blood sugar in adults with type 2 diabetes.
- TRADJENTA is not for people with type 1 diabetes.
- TRADJENTA is not for people with diabetic ketoacidosis (increased ketones in the blood or urine).
- It is not known if TRADJENTA is safe and effective in children.

Who should not take TRADJENTA?

Do not take TRADJENTA if you:

- are allergic to linagliptin or any of the ingredients in TRADJENTA. See the end of this leaflet for a complete list of ingredients in TRADJENTA.

Symptoms of a serious allergic reaction to TRADJENTA are:

- rash
- raised red patches on your skin (hives)
- swelling of your face, lips, and throat that may cause difficulty breathing or swallowing

What should I tell my doctor before using TRADJENTA?

Before you take TRADJENTA, tell your doctor if you:

- have any other medical conditions
- are pregnant or planning to become pregnant. It is not known if TRADJENTA will harm your unborn baby. If you are pregnant, talk with your doctor about the best way to control your blood sugar while you are pregnant.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if TRADJENTA passes into your breast milk. Talk with your doctor about the best way to feed your baby if you take TRADJENTA.

Tell your doctor about all the medicines you take, including prescription and non-prescription medicines, vitamins, and herbal supplements.

TRADJENTA may affect the way other medicines work, and other medicines may affect how TRADJENTA works.

Especially tell your doctor if you take

- other medicines that can lower your blood sugar
- rifampin (Rifadin®, Rimactane®, Rifater®, Rifamate®)*, an antibiotic that is used to treat tuberculosis

Ask your doctor or pharmacist for a list of these medicines if you are not sure if your medicine is one that is listed above.

Know the medicines you take. Keep a list of them and show it to your doctor and pharmacist when you get a new medicine.

How should I take TRADJENTA?

- Take TRADJENTA 1 time each day exactly as your doctor tells you to take it.
- Talk with your doctor if you do not understand how to take TRADJENTA.
- Your doctor will tell you when to take TRADJENTA.
- Take TRADJENTA with or without food.
- If you miss a dose, take it as soon as you remember. If you do not remember until it is time for your next dose, skip the missed dose and go back to your regular schedule. Do not take two doses of TRADJENTA at the same time.
- Your doctor may tell you to take TRADJENTA along with other diabetes medicines. Low blood sugar can happen more often when TRADJENTA is taken with certain other diabetes medicines. See "What are the possible side effects of TRADJENTA?"
- If you take too much TRADJENTA, call your doctor or Poison Control Center at 1-800-222-1222 or go to the nearest hospital emergency room right away.
- When your body is under some types of stress, such as fever, trauma (such as a car accident), infection, or surgery, the amount of diabetes medicine that you need may change. Tell your doctor right away if you have any of these conditions and follow your doctor's instructions.
- Check your blood sugar as your doctor tells you to.
- Stay on your prescribed diet and exercise program while taking TRADJENTA.
- Talk to your doctor about how to prevent, recognize and manage low blood sugar (hypoglycemia), high blood sugar (hyperglycemia), and complications of diabetes.
- Your doctor will check your diabetes with regular blood tests, including your blood sugar levels and your hemoglobin A1C.

What are the possible side effects of TRADJENTA?

TRADJENTA may cause serious side effects, including:

- **low blood sugar (hypoglycemia).** If you take TRADJENTA with another medicine that can cause low blood sugar, such as a sulfonylurea or insulin, your risk of getting low blood sugar is higher. The dose of your sulfonylurea medicine or insulin may need to be lowered while you take TRADJENTA. Signs and symptoms of low blood sugar may include:
 - headache
 - drowsiness
 - weakness
 - dizziness
 - confusion
 - irritability
 - hunger
 - fast heart beat
 - sweating
 - feeling jittery

The most common side effects of TRADJENTA include:

- stuffy or runny nose and sore throat

Tell your doctor if you have any side effect that bothers you or that does not go away.

These are not all the possible side effects of TRADJENTA. For more information, ask your doctor or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store TRADJENTA?

- Store TRADJENTA at 59°F to 86°F (15°C to 30°C).

Keep TRADJENTA and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of TRADJENTA.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in Patient Information leaflets. Do not use TRADJENTA for a condition for which it was not prescribed. Do not give TRADJENTA to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them.

This Patient Information summarizes the most important information about TRADJENTA. If you would like more information, talk with your doctor. You can ask your pharmacist or doctor for information about TRADJENTA that is written for health professionals.

For more information, go to www.TRADJENTA.com or call Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. at 1-800-542-6257, or (TTY) 1-800-459-9906.

What are the ingredients in TRADJENTA?

Active Ingredient: linagliptin

Inactive Ingredients: mannitol, pregelatinized starch, corn starch, copovidone, and magnesium stearate. The film coating contains the following inactive ingredients: hypromellose, titanium dioxide, talc, polyethylene glycol, and red ferric oxide.

What is type 2 diabetes?

Type 2 diabetes is a condition in which your body does not make enough insulin, and/or the insulin that your body produces does not work as well as it should. Your body can also make too much sugar. When this happens, sugar (glucose) builds up in the blood. This can lead to serious medical problems.

The main goal of treating diabetes is to lower your blood sugar to a normal level. High blood sugar can be lowered by diet and exercise, and by certain medicines when necessary.

This Patient Information has been approved by the U. S. Food and Drug Administration.

Distributed by:
Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.
Ridgefield, CT 06877 USA

Marketed by:
Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.
Ridgefield, CT 06877 USA
and
Eli Lilly and Company
Indianapolis, IN 46285 USA

Licensed from:
Boehringer Ingelheim International GmbH
Ingelheim, Germany

* The brands listed are trademarks of their respective owners and are not trademarks of Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. The makers of these brands are not affiliated with and do not endorse Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., or its products.

Copyright 2012 Boehringer Ingelheim International GmbH
ALL RIGHTS RESERVED

IT5253M/J032012
10007261/06

IT5437H
10007237/06

Revised: September 2012

60

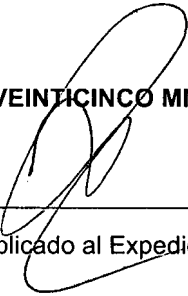
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0074452
		Bogotá D.C., Julio 26 de 2013 - 12:13:57

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS					NI 860.041.367	
*** Soporte del Pago ***						
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO	
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	599250260	26/07/2013	13.217.000.00	

*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO	
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES	DE SOLICITUD MODIFICACIONES CAMBIO SOLICITANTE POR CESION	125.000.00	125.000.00	
				\$125.000.00	

SON: **CIENTO VEINTICINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-117646- -00019-0000

Fecha: 2013-08-01 16:50:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 61

0010: 09255- 84410-1

61

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

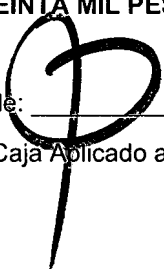
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0073254
		Bogotá D.C., Julio 24 de 2013 - 09:36:09

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	599250315	24/07/2013	14.258.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	
1 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	
			Vr. UNIDITARIO Vr. CONCEPTO
			30.000.00 30.000.00
			\$30.000.00
			=====

SON: **TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-117646-00019-0000

Fecha: 2013-08-01 16:50:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 61

020: 09255-841-110-J