

Señor Director
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-046030- -00011-0000

Fecha: 2013-02-14 16:42:40 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 17

Referencia : Expediente No. 09.046.030
Asunto : Solicitud de patente: **COMPOSICION FARMACEUTICA
QUE COMPRENDE UN COMPUESTO INHIBIDOR DE
SGLT-2 y UN SEGUNDO AGENTE TERAPEUTICO**
Solicitante : **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**
Fecha de solicitud : 7 de mayo de 2009

1. Yo, LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, obrando como apoderada del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al oficio No. **17640** notificado por fijación en lista de 9 de octubre de 2012. Mediante el memorial del 26 de diciembre de 2012 se solicitó un plazo de treinta días para atender dicho oficio.
2. Mediante oficio No. **17640** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

2.1. **Título**

El examinador objeta el título porque no corresponde con el objeto de la solicitud.

En relación a la objeción hecha, nos permitimos presentar un nuevo título que revela exactamente la materia del nuevo pliego reivindicatorio que se adjunta con el presente memorial: **“COMPOSICION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE UN COMPUESTO INHIBIDOR DE SGLT-2 y UN SEGUNDO AGENTE TERAPEUTICO”**.

“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

2.2. **Claridad en las reivindicaciones**

El examinador refiere que (i) la reivindicación 1 no es clara por las expresiones empleadas y (ii) las reivindicaciones 1 y 2 refieren resultados a alcanzar.

Por favor nótese que en el nuevo capítulo reivindicatorio se han suprimido y/o modificado los términos objetados en la reivindicación 1, la cual ha sido además limitada a la materia de especial interés del solicitante y las demás reivindicaciones han sido eliminadas.

2.3. **Descripción**

El examinador establece que el capítulo descriptivo hace una extensa referencia a diversos métodos de tratamiento de los compuestos de la invención y otros antidiabéticos y que se deben hacer las modificaciones pertinentes.

Nos apartamos totalmente de la postura del examinador, dado que se aparta de lo que señala la legislación vigente y hace exigencias no previstas en la misma. La legislación vigente, esto es, la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones establece:

“Artículo 28.- La descripción deberá divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla. La descripción de la invención indicará el nombre de la invención e incluirá la siguiente información:

- a) el sector tecnológico al que se refiere o al cual se aplica la invención;
- b) la tecnología anterior conocida por el solicitante que fuese útil para la comprensión y el examen de la invención, y las referencias a los documentos y publicaciones anteriores relativas a dicha tecnología;
- c) una descripción de la invención en términos que permitan la comprensión del problema técnico y de la solución aportada por la

invención, exponiendo las diferencias y eventuales ventajas con respecto a la tecnología anterior;

- d) una reseña sobre los dibujos, cuando los hubiera;
- e) una descripción de la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención, utilizando ejemplos y referencias a los dibujos, de ser éstos pertinentes; y,
- f) una indicación de la manera en que la invención satisface la condición de ser susceptible de aplicación industrial, si ello no fuese evidente de la descripción o de la naturaleza de la invención.

En consecuencia, no solo nada impide sino que se obliga al solicitante de una patente a incluir en la memoria descriptiva toda la información que considere pertinente para indicar el alcance de su invención y los efectos y usos que podría tener.

Por lo tanto, la limitación que pide el examinador no sólo va contra la legislación sino que también va contra los intereses del solicitante al impedirle enseñar las capacidades y bondades de la invención, que se constituyen en referente del estado del arte para futuras solicitadas relacionadas con la materia.

2.4. **Análisis de nivel inventivo**

El Examinador refiere que el documento D1 se considera el estado del arte cercano a la invención definida en la reivindicación 1 (folio 236).

La diferencia entre la composición farmacéutica de la reivindicación 1 y la composición de D1 es la característica B correspondiente a que 1) la invención define que la composición farmacéutica comprende uno o más compuestos correspondientes al 1-cloro-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((R)-tetrahydrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno y /o 1-cloro-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahydrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno y el documento D1 refiere explícitamente como el primer componente al compuesto 2-metil-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-1-[4-((R)-tetrahydrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno

Por lo tanto, el problema técnico a resolver se puede formular: cómo sustituir en la composición farmacéutica divulgada en D1 al compuesto 2-metil-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-1-[4-((R)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno por otro inhibidor de la SGLT-2 como lo son los compuestos 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((R)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno y /o 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno para obtener combinaciones farmacéuticas alternativas útiles para el tratamiento de enfermedades metabólicas.

D2 refiere dichos compuestos y además que son inhibidores SGLT2 y por tanto, útiles para el tratamiento de enfermedades metabólicas.

En consecuencia la persona media tendría suficiente motivación o expectativa de éxito para sustituir en la composición farmacéutica de D1 al compuesto 2-metil-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-1-[4-((R)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno por otro inhibidor de la SGLT-2 como lo son los compuestos 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((R)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno y /o 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno para llegar al logro de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia

Al respecto queremos comentar lo siguiente:

2.5. Del incorrecto análisis del nivel inventivo.

Su Despacho se ha pronunciado en diversas oportunidades sobre la forma de llevar a cabo el análisis de nivel inventivo, de acuerdo a las directrices dadas por el Tribunal Andino. En efecto, el Tribunal ha dicho que *“Para determinar si el objeto de la reivindicación resulta obvio o se deriva de manera evidente del estado de la técnica se recurre, siempre que sea posible, al método problema-solución”* (Proceso 36-IP-2010) y su Despacho en el “Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de Utilidad” sintetiza cómo se lleva a cabo el procedimiento:

Método “problema-solución”

Durante el examen de nivel inventivo debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando. Por tanto, con el fin de minimizar la subjetividad y evitar que se realice un análisis en retrospectiva (“hindsight” ó “a posteriori”), el examen debe relacionar la invención con la solución de un problema técnico, mediante el Método “problema-solución”. Este consta de las siguientes etapas:

- Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada

El estado de la técnica cercano es un documento que se encuentra en el mismo campo técnico que la invención o trata de solucionar el mismo problema o uno semejante. Suele ser el que tiene más características en común con la invención o presenta leves modificaciones de estructura e indica la misma función, propósito. En caso de que haya varios documentos relacionados, el estado de la técnica cercano es el documento que menciona una función, propósito, problema a resolver ó actividad semejante al de la invención.

- Determinar la diferencia entre la invención y estado de la técnica cercano

Comparar las características técnicas esenciales de la invención, con las del estado de la técnica cercano, mediante una matriz (...)

(...)- Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial

El examinador debe re plantear el problema técnico, que la solicitud había mencionado inicialmente, a la luz del informe de búsqueda. El problema técnico objetivo se plantea en términos de: De manera que el problema técnico objetivo se formulará así: “¿cómo modificar o adaptar el estado de la técnica cercano para obtener el efecto técnico que la invención proporciona?” La definición del problema técnico objetivo se basa en hechos objetivos concretos del estado de la técnica y en los resultados logrados por la invención. La expresión

“problema técnico objetivo” deberá interpretarse en sentido amplio; no implica necesariamente que la solución constituya una mejora técnica en relación con el estado de la técnica; dado que puede ocurrir que el problema consista simplemente en buscar una solución de reemplazo a un dispositivo o a un procedimiento conocido que produzca efectos idénticos o similares.

- Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia

Esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada, sin realizar una actividad inventiva. Si la respuesta es afirmativa, la Invención se considera obvia, y por tanto se concluye que no tiene nivel inventivo. Pero, si la respuesta es negativa, la invención no es obvia y se considera que tiene nivel inventivo.

Dentro de los errores que ha cometido su Despacho en la aplicación del método están:

- El Tribunal Andino (Proceso 36-IP-2010) ha establecido que para llevar a cabo el método problema -solución “(...) **Se debe definir el problema sin incluir elementos de la solución, porque entonces la solución sería evidente.**”

Por favor nótese que el examinador refiere que el Problema Técnico Objetivo corresponde a “cómo sustituir en la composición farmacéutica divulgada en D1 al compuesto 2-metil-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-1-[4-((R)-tetrahydrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno por otro inhibidor de la SGLT-2 como lo son los compuestos 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((R)-tetrahydrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno y /o 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahydrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno para obtener combinaciones farmacéuticas alternativas útiles

para el tratamiento de enfermedades metabólicas”; luego el examinador concluye que es obvio reemplazar los compuestos. En consecuencia, el examinador realiza lo que el Tribunal Andino dice que no debe hacerse: define el problema incluyendo la solución.

En consecuencia, consideramos que el análisis hecho por el señor Examinador carece de validez.

2.6. La presente solicitud sí tiene nivel inventivo

Queremos llamar la atención a su Despacho que ninguno de los dos documentos citados por el examinador revelan el inhibidor de SGLT2 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno Aún más, ninguno de los dos documentos cubre un inhibidor de SGLT2 por definición. Esto inmediatamente hace que la presente solicitud sea novedosa.

De la misma forma, como ninguno de los dos documentos describen específicamente un inhibidor SGLT2, una combinación de un inhibidor de SGLT2 con metformina, como la que se reivindica en la presente solicitud, no puede ser obvia basado en el arte previo señalado.

Precisamente a este respecto respetuosamente solicitamos al Examinador indicar las razones (conocimiento de una persona versada en la materia) y/o apartes de los documentos citados como anterioridades, de los cuales se pueda concluir fundadamente que la composición farmacéutica acá reivindicada se deriva de manera obvia. Lo anterior, porque en nuestra opinión no existe enseñanza o sugerencia alguna al respecto en los documentos citados y dicha conclusión está completamente basada en el conocimiento de la solución propuesta, lo cual constituye un análisis ex post facto, que se encuentra proscrito en materia de patentes.

Ahora bien, no solo es claro que no existe sugerencia alguna con respecto al efecto técnico alcanzado con la composición reivindicada sino que la misma, gracias a los

efectos alcanzados, constituye un avance significativo de la ciencia al lograr resultados que las terapias previas, que usaban solamente un agente, no habían logrado. Lo cual es, de acuerdo con el manual de este Despacho, un claro indicio del nivel inventivo de la invención. De lo contrario, si era obvio su resultado por qué el mismo no se encuentra expresamente referenciado en un documento del estado del arte, que como el presente es bastante poblado?

Para demostrar lo anterior, queremos llamar la atención sobre los efectos que se demuestran en los datos experimentales que hemos obtenido usando la combinación de 1-cloro-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno con metformina frente a los efectos alcanzados por las monoterapias en las cuales se usa solo uno de los parámetros de combinación.

Una descripción detallada de dichos experimentos se anexa al presente memorial.

Los resultados de estos datos experimentales muestran un descenso en los niveles de glucosa que es significativamente superior a los niveles alcanzados por las monoterapias. Este es un efecto inesperado y bastante significativo de la presente invención.

Por otra parte, la relación de la masa de células β contra la masa de células que no son células β tiene un significativo incremento en comparación con los vehículos de las monoterapias, Entonces una regeneración de células β (que tienen una importancia alta en la producción de insulina) pueden ser observados. En consecuencia, se demuestra que la combinación reclamada tiene significativamente más ventajas en la terapia de la diabetes comparado con las monoterapias respectivas.

Esto es un claro indicio de altura inventiva.

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.

3. De acuerdo con los argumentos y modificaciones presentados con este escrito, la presente solicitud cumple a cabalidad con los requerimientos exigidos en la Decisión 486 y las objeciones formuladas por el Examinador se ven superadas.

Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. 17640 toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

4. **ANEXOS**

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 1 reivindicación
- Formulario para modificaciones.
- Estudios experimentales relacionados con la combinación de . 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno con metformina

Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

 COLO-09255-0841-130-9
AMP\JMS\ID-235868\WPCL9255
No. M-2013-235868\AMP

 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	Binger Strasse 173,	55216 Ingelheim am Rhein
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
clientes@cavelier.com	2 11 86 50	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
De Páez Luz Clemencia

Documento de identificación
C.C. 35.456.344

Tarjeta profesional
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, sirvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No 09.046.030

Aparece

Debe ser

Modificación:



Modificación al capítulo reivindicatorio.

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 1 reivindicacion 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 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 Titulo

Solicito respetuosamente a su despacho tener en cuenta que el nuevo titulo de esta solicitud de patente ha quedado como sigue: **“COMPOSICION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE UN COMPUESTO INHIBIDOR DE SGLT-2 y UN SEGUNDO AGENTE TERAPEUTICO”**

5. Anexos



Poder, si fuere el caso.



Documento que contiene las modificaciones o correcciones.



Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

v2

6. Firma	
Nombre y apellidos	Firma
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	<i>LUZ CLEMENCIA DE PAEZ</i>
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555 <i>TP #23555051</i>

SGD\NCA\WPCL9255\ID-236106

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica compuesta de un compuesto inhibidor SGLT-2 combinado con un segundo agente terapéutico, en la que:
 - i. dicho inhibidor de SGLT-2 es un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo:

1-cloro-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno; y
 - ii. Dicho segundo agente terapéutico es metformina.

Donde la dosis del inhibidor SGLT-2 está en un rango de 10 a 50 mg y la dosis del segundo agente terapéutico está en un rango de 500 a 1000 mg.

AMPVAMP\ID-235881\WPCL9255

Boehringer Ingelheim

11.02.2013

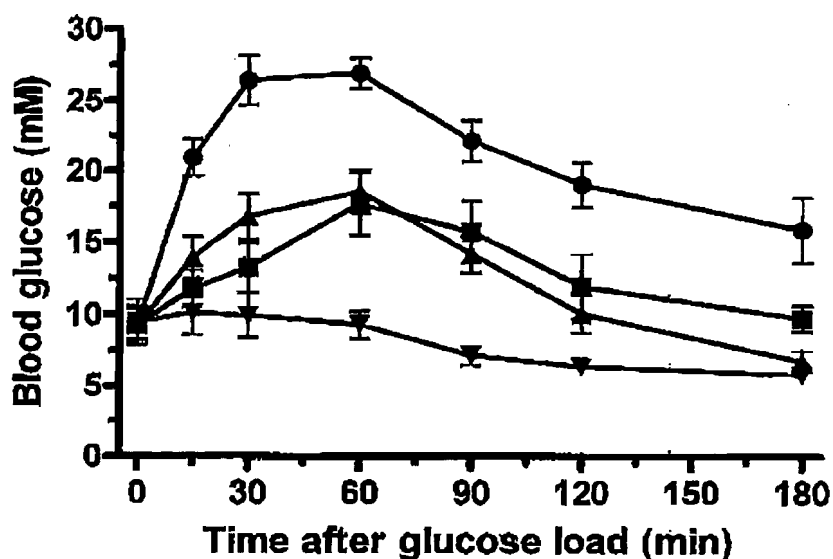
P09-0400/CO/1

Experimental Studies on the combination of 1-chloro-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzyl]-benzene with metformin

Study A: Oral Glucose Tolerance Test

An oral glucose tolerance test (OGTT) was performed in ZDF rats with 1-chloro-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzyl]-benzene (compound A) in comparison to, and in combination with, metformin. Male ZDF rats (as in Study 1) were fasted overnight and then challenged with an oral glucose load (2 g/kg). Blood samples were obtained by tail bleed before and at serial time points after the glucose load. Compound administration (3 mg/kg compound A, 300 mg/kg metformin, or a combination of compound A plus metformin at the same doses) was 30 minutes before the glucose challenge.

Figure A:



Boehringer Ingelheim

11.02.2013

P09-0400/CO/1

Figure A shows the glucose profile during OGTT in ZDF rats after single dosing of either vehicle (circles), 3 mg/kg the compound A (squares), 300 mg/kg metformin (upward triangles), or a combination of 3 mg/kg the compound A with 300 mg/kg metformin (downward triangles). Data are means $\pm$ S.E.M. ($n = 5$ / group). Blood glucose was significantly different versus control in all active groups at all time-points except baseline (symbols indicating p values not shown for clarity).

Both the compound A at the therapeutic dose of 3 mg/kg, and metformin at the maximally effective dose of 300 mg/kg, achieved a reduction of glucose excursion after single dosing. Furthermore, the combination of the compound A and metformin at the same doses resulted in even greater glucose lowering. The combination of the compound A with metformin reduced the glucose AUC by 63%, and this reduction was significantly larger than the effect achieved by either monotherapy (37% by the compound A, 39% by metformin).

Study B and C: HbA_{1c} lowering and beta-cell protection

A 4-week study with the same dose regimen as in Study A was performed to elucidate whether the effect of the combination translated into HbA_{1c} lowering and β -cell protection after chronic treatment. The study was performed in male ZDF-*lepr^{fa}*/Crl rats (obtained at 6 weeks of age from Charles River Laboratories, UK). Animals were housed in pairs in polypropylene cages with free access to normal rat chow (Harlan Teklad Global Diet 2018) and tap water at all times. All animals were maintained at 21 ± 4 °C and $55 \pm 20\%$ humidity on a normal phase 12 hours light-dark cycle (7:00 AM – 7:00 PM). Animals were allowed to habituate to the facility for 4 weeks prior to the initiation of procedures. Compounds (3 mg/kg compound A, 300 mg/kg metformin, or a combination of compound A plus metformin at the same doses) were administered in the morning at the onset of the light phase for 28 days. Tail

Boehringer Ingelheim

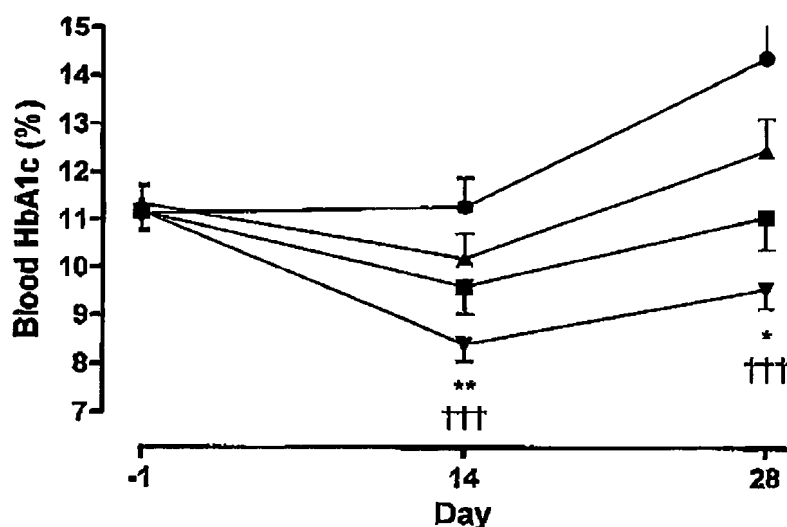
11.02.2013

P09-0400/CO/1

vein samples were taken on day -1, 14 and 28 after a 4-hour fast, 4 hours post-vehicle/compound dosing. At the end of this study, pancreata were analyzed by immunostaining for β -cell mass and non- β -cell mass.

At the end of the 4-week study, each treatment alone improved HbA_{1c}-values (vehicle: $14.3 \pm 0.7\%$; metformin: $12.4 \pm 0.7\%$; compound A: $11.05 \pm 0.7\%$) and the combination of the compound A and metformin further improved HbA_{1c} significantly (combination treatment: $9.55 \pm 0.4\%$) compared with each monotherapy.

The Figure B shows the HbA_{1c} profile after chronic once-daily oral treatment of ZDF rats for 28 days with either vehicle (circles), 3 mg/kg compound A (squares), 300 mg/kg metformin (upward triangles), or a combination of 3 mg/kg compound A with 300 mg/kg metformin (downward triangles). Data are means $\pm$ S.E.M. (n = 8-9/ group). Significant differences for metformin plus compound A and between compound A alone are denoted by * (p < 0.05) and ** (p < 0.01) and between metformin alone are denoted by ††† (p < 0.001).

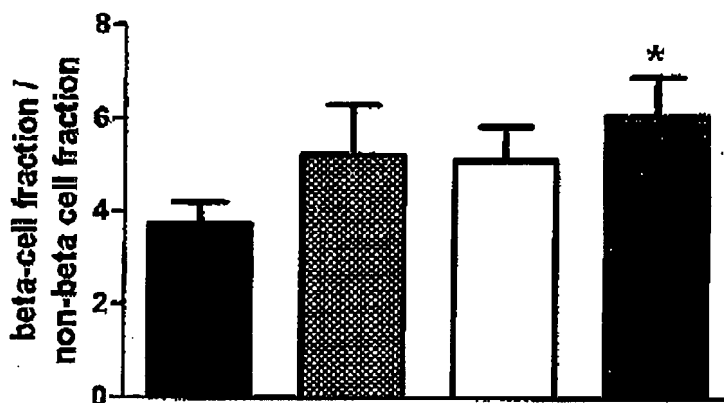


Boehringer Ingelheim

11.02.2013

P09-0400/CO/1

The result with regard to the ratio of β -cell mass vs. non- β -cell mass is shown in the following figure C:



The figure C shows the ratio of β -cell fraction/non- β -cell fraction of pancreata of chronic combination study in (b). Control (black bar), the compound A (hatched bar), metformin (white bar), the compound A plus metformin combination (light grey bar). Data are means $\pm$ S.E.M. (n = 8-9/ group).

On immunohistochemistry, a significant increase in the ratio of β -cell mass/non- β -cell mass was observed with the the compound A/ metformin combination compared with vehicle. Each monotherapy also showed a numerical increase in the ratio of β -cell mass/non- β -cell mass compared with vehicle that did not reach statistical significance.