REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

00 6604

DDE
DE
ON

Folios: 20

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) **Nombres y Apellidos o Razón Social** SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica) GERMAN CASTILLO GRAU

País de Domicilio ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Departamento o Estado PENNSYLVANIA

Dirección One Franklin Plaza

Ciudad FILADELFIA **Teléfono**

(74) DATOS DEL APODERADO PODER No.15.479

Nombre GERMAN CASTILLO GRAU

Dirección y Domicilio Carrera 13 No.37-43, Piso. 12

Ciudad Santafé de Bogotá **Teléfono** 2857460

DATOS DEL INVENTOR

(72) **Nombre del Inventor (es)** Jeffrey R. Granett
Neil H. Shusterman
David C. U' Prichard

Identificación

Dirección Rosemont, Pennsylvania,E.U.A.-Wynnewood,Pennsylvania,E.U.A.
Filadelfia, Pennsylvania, E.U.A.

Ciudad **Teléfono**

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) **Título de la Invención** METODO PARA LA PREVENCION O REDUCCION DE EPISODIOS CARDIOVASCULARES ASOCIADOS CON INTERVENCIONES CORONARIAS

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ **TIPO DE PRIORIDAD** ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) **País** E.U.A. (32) **Fecha** Febrero 3,1999 (31) **No. Solicitud** 60/118,462

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☒ 12 meses ☐ 18 meses **a partir de la fecha de la presente solicitud**

(51) **CLASIFICACION INTERNACIONAL** A 61 K 31/19

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Esta invención proporciona un método para la prevención o la reducción de episodios cardiovasculares asociados con intervenciones coronarias en mamíferos, particularmente en personas, que comprende administrar al sujeto acído N-(3´ , 4´- dimetoxicinamoil) antranílico (N-5´), o una sal del mismo aceptable farmaceutícamente, en una dosis diaria de más de 300 mg aproximadamente 1.200 mg durante un periodo de tratamiento de hasta 89 días,en asociación con la intervención coronaria.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	X
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC	X
Recibo de la tasa respectiva	X
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia de la primera solicitud	
Traducción oficial	
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud:	
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	
Capítulo descriptivo	X
Dibujos, planos necesarios	
Capítulo reivindicatorio	X
Tarjeta archivo propietarios según formato	X
Tarjeta archivo temático según formato	X
Extracto para publicación según formato	X
Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms	
Otros Documentos	

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE GERMAN CASTILLO GRAU CC. 17'017.671 Btá T.P.No. 2978

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 899[illegible]-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 7,749
FECHA : FEBRERO 2 DE 2000

CONSIGNACION

SOLICITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
DETALLE ITAU Y ASOCIADOSCONSIGNACION	CHEQUE	BOGOT		350-00024-9	960312	2,749,000.00

CONCEPTO

CANT.	CONTABLES	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	5.305 01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	600,000.00
		TOTAL : $	600,000.00

SON: SEISCIENTOS SESO MIL PESOS

RECIBIDO : _____

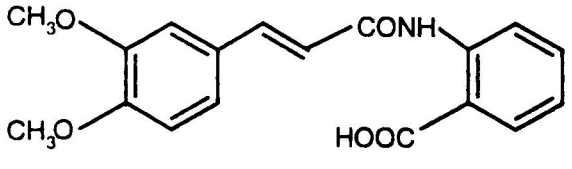
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un método para la prevención o la reducción de episodios cardiovasculares asociados con intervenciones coronarias.

Más en particular, el método comprende administrar a un mamífero, en particular a un paciente humano, después de una intervención coronaria, una dosis oral o parenteral de ácido N-(3',4'-dimetoxicinamoil)antranílico (N-5') (Tranilast) representado por la fórmula (I) que sigue, o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente, como ingrediente activo.



(I)

FUNDAMENTO DE LA INVENCION

1. Campo técnico de la invención.

La intervención coronaria es un planteamiento de procedimiento percutáneo para el tratamiento de enfermedades cardíacas isquémicas tales como la angina de pecho y el infarto de miocardio. La intervención coronaria implica técnicamente la revascularización mecánica de una lesión estenosada en una arteria coronaria por medio de un catéter balón, de la colocación de un *stent* mecánico y un catéter de aterectomía, y similares. Como consecuencia, la intervención coronaria produce frecuentemente reestenosis debido a las células dañadas de la íntima y de la media arterial. Los pacientes que experimentan reestenosis pueden requerir procedimientos de revascularización para corregir la situación. Otros episodios cardiovasculares asociados con las intervenciones coronarias incluyen el infarto de miocardio y la muerte.

Hasta el momento actual, no ha habido ningún fármaco

eficaz para la prevención o la reducción de los episodios cardiovasculares asociados con las intervenciones coronarias.

2. Descripción de la técnica relacionada.

El Tranilast se vende comercialmente como fármaco para el tratamiento de enfermedades alérgicas, p. ej. la bronquitis alérgica, el asma alérgico, la dermatitis atópica, y similares, basándose en la actividad que manifiesta el fármaco para inhibir la liberación de mediadores químicos [The Journal of Allergy and Clinical Immunology, Vol. 57, N° 5, p.396-407 (1976)].

Más recientemente, en Biochemical Pharmacology, Vol. 36, N° 4, p. 469-474 (1987), se ha publicado que el Tranilast inhibe la proliferación de los fibroblastos y la acumulación de colágeno.

La patente de EE.UU. n° 5.385.935 reivindica el uso de Tranilast en la inhibición de la reestenosis asociada con intervenciones coronarias pero indica que se requiere un periodo de tratamiento de al menos tres meses consecutivos para que sea eficaz. El requerimiento de un periodo de tratamiento de tres meses más fue sentado como premisa, en parte, en una publicación del Colegio Japonés de Cardiología (1988), citada en la patente de EE.UU. n° 5.385.935. Esta publicación describe el tratamiento con Tranilast de pacientes sometidos al procedimiento de PTCA, en una dosis oral diaria de 300 mg durante 30 días consecutivos después del procedimiento de PTCA. Los datos clínicos obtenidos a partir de este estudio no indicaron ninguna eficacia significativa para la inhibición de un efecto de reestenosis asociado con el procedimiento de PTCA, para la dosificación y la duración del estudio. La patente de EE.UU. n° 5.385.935 indica que la falta de eficacia para inhibir un efecto de reestenosis con Tranilast después del protocolo de 30 días se debía a que la duración del tratamiento era demasiado corta.

En cambio, la patente de EE.UU. n° 5.385.935 demostró que un periodo prolongado de tratamiento con Tranilast era

eficaz para reducir la incidencia de reestenosis post-quirúrgica asociada con la PTCA. Se encontró que la administración de Tranilast a pacientes durante un periodo de al menos aproximadamente tres meses (es decir, un plazo de al menos 90 días de tratamiento consecutivos) redujo la incidencia de reestenosis asociada con el procedimiento de PTCA. En un estudio clínico, cuando se administraba a los pacientes Tranilast en un dosis diaria de 600 mg durante tres meses consecutivos después del procedimiento de PTCA, la incidencia de reestenosis era inferior a aproximadamente el 20%. Como se expone en la patente de EE.UU. nº 5.385.935, la incidencia de reestenosis asociada con el procedimiento de PTCA suele ser de aproximadamente el 40%.

Adicionalmente, en Nobuyoshi M. et al., J. Am. Coll. Cardiol. 1988; 12: 616 a 623, se observó que la mayoría de los casos de reestenosis después de una angioplastia coronaria con éxito ocurren dentro de los 6 meses después del procedimiento, en particular entre 1 y 3 meses después de la angioplastia coronaria.

Así pues, se considera que la reestenosis tiene lugar principalmente en la fase de cicatrización después de la angioplastia coronaria y que, usando Tranilast, se requieren al menos tres meses de tratamiento para que muestre un efecto terapéutico.

Se obtendrían numerosas ventajas si se pudiese administrar eficazmente Tranilast para la prevención o la reducción de los episodios cardiovasculares asociados con la intervención coronaria durante un periodo de tratamiento de menos de tres meses. Las ventajas de un protocolo de dosificación más corto incluyen una mayor docilidad por parte del paciente, menos medicación total tomada por el paciente, un perfil de efectos secundarios reducido y la disponiblidad de un tratamiento más económico.

Se ha descubierto ahora sorprendentemente que el Tranilast puede ser administrado adecuadamente en la prevención o la reducción de episodios cardiovasculares asociados con las

intervenciones coronarias durante un periodo de menos de tres meses.

SUMARIO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a un método para la prevención o reducción de episodios cardiovasculares asociados con intervenciones coronarias en mamíferos, particularmente en personas, que comprende administrar al sujeto ácido N-(3',4'-dimetoxicinamoil)antranílico (N-5'), o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente, en una dosis diaria de más de 300 mg a aproximadamente 1.200 mg, durante un periodo de tratamiento de hasta 89 días, en asociación con la intervención coronaria.

Otros objetos, características y ventajas de la presente invención se harán evidentes a partir de la siguiente descripción y ejemplos.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Todas las publicaciones, incluyendo pero sin limitarse a ellas patentes y solicitudes de patente, citadas en esta memoria se incorporan al presente texto a título de referencia, como expuestas en su totalidad.

Son ilustrativas de las sales aceptables para su uso en la presente invención las sales inorgánicas tales como las sales sódicas o cálcicas, o sales orgánicas formadas con aminas tales como morfolina, piperidina, arginina y similares.

Como intervención coronaria en la presente invención, pueden incluirse por ejemplo la Angioplastia Coronaria Transluminal Percutánea (PTCA), la Aterectomía Coronaria Direccional y la colocación de un *stent*.

Por la expresión "episodios cardiovasculares" como se usa en el presente texto, se entienden preferentemente el infarto de miocardio, la muerte y la necesidad de revascularización asociados con una intervención coronaria. También está

incluida en la expresión "episodios cardiovasculares" un efecto de reestenosis asociado con una intervención coronaria.

Por la expresión "prevención o reducción" de episodios cardiovasculares como se usa en el presente texto, se entiende que la incidencia de infarto de miocardio y/o de muerte y/o de la necesidad de procedimientos de revascularización asociados con la intervención coronaria en pacientes tratados con Tranilast, se previenen o se reducen en comparación con los pacientes no tratados. También, la incidencia del efecto de reestenosis se previene o se reduce en pacientes tratados con Tranilast en comparación con los pacientes no tratados

Por la expresión "en asociación con la intervención coronaria" como se usa en el presente texto, se entiende que el tratamiento con Tranilast puede comenzar inmediatamente, por ejemplo dentro de las 4 a 8 horas después de la intervención coronaria, al cabo de unos pocos días, por ejemplo 2 días, después de la intervención coronaria, o durante un periodo de varios días, por ejemplo aproximadamente 7 días, antes de la intervención coronaria. También se contempla, dentro del término "en asociación con la intervención coronaria" un protocolo de dosificación en el que se salta una dosis o varias dosis, por ejemplo en la mañana o en el día de la intervención coronaria.

Por la expresión "recogido durante el periodo de observación" como se usa en el presente texto, se entiende un periodo de hasta 12 meses.

La presente invención se refiere a un método para la prevención o la reducción de episodios cardiovasculares asociados con intervenciones coronarias en un mamífero, en particular una persona, que comprende administrar al sujeto ácido N-(3',4'-dimetoxicinamoil)antranílico (N-5') (Tranilast) o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente, en una dosis diaria de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1.200 mg, durante un periodo de tratamiento de hasta 89 días en asociación con la intervención coronaria.

Una cantidad de dosificación diaria de Tranilast preferida para ser usada en la presente invención es de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 1.200 mg. Una cantidad de dosificación diaria de Tranilast más preferida para ser usada en la presente invención es de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1.000 mg. La cantidad de dosificación diaria de Tranilast más preferida para ser usada en la presente invención es de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 900 mg. Particularmente preferida es una cantidad de dosificación diaria de aproximadamente 600 mg de Tranilast para ser usada en la presente invención. Particularmente preferida es una cantidad de dosificación diaria de aproximadamente 900 mg de Tranilast para ser usada en la presente invención.

Un periodo de tratamiento preferido para su uso en la presente invención es aproximadamente 60 días en asociación con la intervención coronaria. Un periodo de tratamiento más preferido para su uso en la presente invención es aproximadamente 45 días en asociación con la intervención coronaria. El periodo de tratamiento más preferido para su uso en la presente invención es aproximadamente 30 días en asociación con la intervención coronaria. Un periodo de tratamiento preferido para su uso en la presente invención es 14 días en asociación con la intervención coronaria.

Un método preferido de uso en la presente invención es un método para prevenir o reducir el infarto de miocardio asociado con las intervenciones coronarias.

Un método preferido de uso en la presente invención es un método para prevenir o reducir las muertes asociadas con las intervenciones coronarias.

Un método preferido de uso en la presente invención es un método para prevenir o reducir la necesidad de procedimientos de revascularización asociados con las intervenciones coronarias.

Un método preferido de uso en la presente invención es un método para prevenir o reducir las reestenosis asociadas con las intervenciones coronarias.

La eficacia del método de la presente invención se demuestra por los Ejemplos que se exponen más adelante.

La presente invención por tanto proporciona un método para prevenir o reducir los episodios cardiovasculares asociados con intervenciones coronarias en un mamífero, en particular en una persona, que comprende administrar al sujeto ácido N-(3',4'-dimetoxicinamoil)antranílico (N-5') (Tranilast) o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente, en una dosis diaria de más de 300 mg a aproximadamente 1.200 mg durante un período de hasta 89 días, en asociación con la intervención coronaria.

La invención proporciona también el uso de Tranilast, o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente, en la prevención o la reducción de episodios cardiovasculares asociados con intervenciones coronarias en un mamífero, en particular en una persona, en una dosis diaria de más de 300 mg a aproximadamente 1.200 mg durante un periodo de tratamiento de hasta 89 días, en asociación con la intervención coronaria.

La invención proporciona también una composición farmacéutica para ser usada en la prevención o la reducción de episodios cardiovasculares asociados con intervenciones coronarias en un mamífero, en particular en una persona, que comprende Tranilast, o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente, en una dosis diaria de más de 300 mg a aproximadamente 1.200 mg durante un periodo de tratamiento de hasta 89 días, en asociación con la intervención coronaria.

El Tranilast se describe de un modo general en la patente de EE.UU. nº 3.940.422. El Tranilast y sus sales y composiciones aceptables farmacéuticamente pueden prepararse fácilmente por métodos conocidos, tales como los descritos en la citada patente de EE.UU. nº 3.940.422.

Cuando el Tranilast, o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente, se emplea terapéuticamente, puede ser administrado oralmente o parenteralmente en formas de dosificación apropiadas tales como polvo, gránulos, comprimidos, cápsulas, soluciones inyectables, y similares.

Una composición farmacéutica de Tranilast puede ser formulada mezclando vehículos apropiados tales como excipientes, agentes desintegrantes, aglutinantes, abrillantadores, y similares, y preparándola de acuerdo con métodos de moldeo y formas de dosificación convencionales.

Por ejemplo, puede formularse una forma de dosificación en polvo mezclando Tranilast o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente con los adecuados excipientes, aglutinantes, abrillantadores, y similares.

Pueden formularse comprimidos mezclando Tranilast o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente con los adecuados excipientes, agentes desintegrantes, aglutinantes, abrillantadores, y similares, y comprimiendo la mezcla con un equipo de moldeo convencional. Los comprimidos pueden ser también recubiertos para proporcionar comprimidos recubiertos con película, comprimidos recubiertos con azúcar, comprimidos con recubrimiento entérico, y similares.

Las cápsulas pueden formularse mezclando Tranilast o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente con los adecuados excipientes, abrillantadores, y similares, e introduciendo la mezcla en cápsulas, o formando gránulos que contienen Tranilast, o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente, con un equipo de moldeo convencional, e introduciendo en cápsulas los gránulos formados.

Cuando una composición farmacéutica de la presente invención se emplea terapéuticamente, la dosis diaria de Tranilast, o de una sal del mismo aceptable farmacéuticamente, como ingrediente activo, será una cantidad eficaz y no tóxica elegida entre el intervalo desde más de 300 mg hasta aproximadamente 1.200 mg de compuesto activo, preferentemente de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1000 mg de compuesto activo, particularmente preferida es una dosificación de aproximadamente 600 mg, particularmente preferida es una dosificación de aproximadamente 900 mg, por paciente adulto, preferentemente por administración oral durante un periodo de tratamiento de hasta 89 días, preferentemente durante aproxi-

madamente 60 días y lo más preferentemente durante aproximadamente 30 días, en asociación con la intervención coronaria. La dosificación y plazo de administración pueden cambiar dependiendo del peso, de la edad y del sexo del paciente, de la gravedad de la condición tratada, y similares.

Cuando se trata un paciente humano en necesidad de tratamiento de episodios cardiovasculares asociados con una intervención coronaria, las dosis anteriormente indicadas pueden ser desdobladas y administradas preferentemente de 1 a 6 veces al día, preferentemente aproximadamente 2 veces al día, oralmente o parenteralmente. Las formas preferidas de administración parenteral incluyen la administración tópica, rectal, transdérmica, por inyección y continuadamente por infusión. Se prefiere la administración oral.

Las dosificaciones óptimas a administrar pueden ser determinadas fácilmente por los expertos en la técnica y variarán con la fuerza del preparado, el modo de administración y el grado de avance del estado patológico. Factores adicionales que dependen del paciente en concreto que se esté tratando tendrán por resultado la necesidad de ajustar las dosis, incluyendo la edad del paciente, el peso, la dieta y el tiempo de administración.

No se esperan efectos toxicológicos inaceptables cuando el compuesto de la invención se administra de acuerdo con la presente invención.

Sin más elaboración, se cree que, usando la descripción precedente, un experto en la técnica puede utilizar la presente invención en toda su extensión. Por consiguiente, los Ejemplos que siguen han de ser considerados meramente ilustrativos y no una limitación, en modo alguno, del alcance de la presente invención.

EJEMPLO I

La eficacia del método inventado para el tratamiento de la reestenosis asociada con el procedimiento de PTCA, se de-

muestra por lo siguiente.

Se seleccionan para su estudio ciento cuarenta y nueve lesiones con una oclusión parcial que se someten con éxito a procedimientos de PTCA con dilatación suave. Estas lesiones se dividen en dos grupos, y ambos grupos no difieren significativamente en sexo, distribución de arteria coronaria o relación de lesiones reestenosadas después de la PTCA. Un grupo (aproximadamente 49 lesiones) recibe Tranilast en una dosis diaria de 600 mg, preferentemente en dos comprimidos de 300 mg administrados con una diferencia de 12 horas (en adelante identificado como Grupo I), y otro grupo (aproximadamente 100 lesiones) no recibe Tranilast (en adelante identificado como Grupo II). Además, también puede administrarse a los pacientes un antagonista del calcio, nitratos y/o agentes antiplaquetarios. Estos fármacos se administran durante 30 días consecutivos después de la PTCA, y se realiza una angiografía coronaria de seguimiento dentro del año después de la PTCA.

Las medidas se realizan en dos proyecciones y todas la medidas (antes e inmediatamente después de la PTCA y en el seguimiento final) se hacen en la misma proyección para tener comparaciones más precisas.

El diámetro de la estenosis se calcula como medio de medida, y la reestenosis se define como la pérdida de al menos un 50% de la ganacia inicial del diámetro de la luz lograda por dilatación, o por 50% de estenosis de un vaso dilatado.

Los datos clínicos comparativos recogidos a lo largo del periodo de observación demuestran la eficacia del tratamiento de 30 días con Tranilast para la prevención o la reducción de la reestenosis en pacientes después de procedimientos de PTCA.

EJEMPLO II

La eficacia del método inventado para prevenir o reducir la incidencia de infartos de miocardio asociados con la ciru-

gía de PCTA, se demuestra por lo siguiente.

Se seleccionan para su estudio ciento cuarenta y nueve lesiones con una oclusión parcial que se someten con éxito a procedimientos de PTCA con dilatación suave. Estas lesiones se dividen en dos grupos, y ambos grupos no difieren significativamente en sexo, distribución de arteria coronaria o relación de lesiones reestenosadas después de la PTCA. Un grupo (aproximadamente 49 lesiones) recibe Tranilast en una dosis diaria de 900 mg, preferentemente en dos comprimidos de 450 mg administrados con una diferencia de 12 horas (en adelante identificado como Grupo III), y otro grupo (aproximadamente 100 lesiones) no recibe Tranilast (en adelante identificado como Grupo IV). Además, también puede administrarse a los pacientes un antagonista del calcio, nitratos y/o agentes antiplaquetarios. Estos fármacos se administran durante 30 días consecutivos después de la PTCA.

Los datos clínicos comparativos recogidos a lo largo del periodo de observación demuestran la eficacia del tratamiento de 30 días con Tranilast para la prevención o la reducción de la incidencia de infartos de miocardio en pacientes después del procedimiento de PTCA.

EJEMPLO III

La eficacia del método inventado para prevenir o reducir la incidencia de muertes asociadas con el procedimiento de PCTA, se demuestra por lo siguiente.

Se seleccionan para su estudio ciento cuarenta y nueve lesiones con una oclusión parcial que se someten con éxito a procedimientos de PTCA con dilatación suave. Estas lesiones se dividen en dos grupos, y ambos grupos no difieren significativamente en sexo, distribución de arteria coronaria o relación de lesiones reestenosadas después de la PTCA. Un grupo (aproximadamente 49 lesiones) recibe Tranilast en una dosis diaria de 600 mg, preferentemente en dos comprimidos de 300 mg administrados con una diferencia de 12 horas (en adelante

identificado como Grupo V), y otro grupo (aproximadamente 100 lesiones) no recibe Tranilast (en adelante identificado como Grupo VI). Además, también puede administrarse a los pacientes un antagonista del calcio, nitratos y/o agentes anti-plaquetarios. Estos fármacos se administran durante 30 días consecutivos después de la PTCA.

Los datos clínicos comparativos recogidos a lo largo del periodo de observación demuestran la eficacia del tratamiento de 30 días con Tranilast para la prevención o la reducción de la incidencia de muertes en pacientes después de procedimientos de PTCA.

EJEMPLO IV

La eficacia del método inventado para prevenir o reducir la necesidad de procedimientos de revascularización asociada con el procedimiento de PCTA, se demuestra por lo siguiente.

Se seleccionan para su estudio ciento cuarenta y nueve lesiones con una oclusión parcial que se someten con éxito a procedimientos de PTCA con dilatación suave. Estas lesiones se dividen en dos grupos, y ambos grupos no difieren significativamente en sexo, distribución de arteria coronaria o relación de lesiones reestenosadas después de la PTCA. Un grupo (aproximadamente 49 lesiones) recibe Tranilast en una dosis diaria de 900 mg, preferentemente en dos comprimidos de 450 mg administrados con una diferencia de 12 horas (en adelante identificado como Grupo VII), y otro grupo (aproximadamente 100 lesiones) no recibe Tranilast (en adelante identificado como Grupo VIII). Además, también puede administrarse a los pacientes un antagonista del calcio, nitratos y/o agentes anti-plaquetarios. Estos fármacos se administran durante 30 días consecutivos después de la PTCA.

Los datos clínicos comparativos recogidos a lo largo del periodo de observación demuestran la eficacia del tratamiento de 30 días con Tranilast para la prevención o la reducción de la necesidad de procedimientos de revascularización en pa-

cientes después de procedimientos de PTCA.

Aunque las realizaciones preferidas de la invención se ilustran por lo anterior, se ha de entender que la invención no está limitada a las instrucciones precisas descritas en el presente texto, y que está reservado el derecho a todas las modificaciones que procedan dentro del alcance de las reivindicaciones que siguen.

REIVINDICACIONES

1ª. Un método para la prevención o la reducción de episodios cardiovasculares asociados con intervenciones coronarias en mamíferos, que comprende administrar al sujeto ácido N-(3',4'-dimetoxicinamoil)antranílico (N-5') o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente, en una dosis diaria de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1.200 mg durante un periodo de tratamiento de hasta 89 días, en asociación con la intervención coronaria.

2ª. El método según la reivindicación 1ª en el que el mamífero es una persona.

3ª. El método según la reivindicación 2ª en el que la dosificación es de aproximadamente 500 a 1.000 mg de ácido N-(3',4'-dimetoxicinamoil)antranílico (N-5') o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente.

4ª. El método según la reivindicación 2ª en el que la dosificación es de aproximadamente 600 a 900 mg de ácido N-(3',4'-dimetoxicinamoil)antranílico (N-5') o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente.

5ª. El método según la reivindicación 2ª en el que la dosificación es aproximadamente 600 mg de ácido N-(3',4'-dimetoxicinamoil)antranílico (N-5') o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente.

6ª. El método según la reivindicación 2ª en el que la dosificación es aproximadamente 900 mg de ácido N-(3',4'-dimetoxicinamoil)antranílico (N-5') o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente.

7ª. El método según la reivindicación 2ª en el que el periodo de tratamiento es aproximadamente 60 días.

8ª. El método según la reivindicación 2ª en el que el periodo de tratamiento es aproximadamente 45 días.

9ª. El método según la reivindicación 2ª en el que el periodo de tratamiento es aproximadamente 30 días y comienza inmediatamente después de la intervención coronaria.

10ª. El método según la reivindicación 2ª en el que el periodo de tratamiento es aproximadamente 30 días y comienza aproximadamente 7 días antes de la intervención coronaria.

11ª. El método según la reivindicación 2ª en el que el periodo de tratamiento es aproximadamente 14 días.

12ª. El método según la reivindicación 2ª en el que el episodio cardiovascular es reestenosis.

13ª. El método según la reivindicación 2ª en el que el episodio cardiovascular es infarto de miocardio.

14ª. El método según la reivindicación 2ª en el que el episodio cardiovascular es la muerte.

15ª. El método según la reivindicación 2ª en el que el episodio cardiovascular es la necesidad de un procedimiento de revascularización.

16ª. Un método según la reivindicación 2ª en el que la dosificación es administrada oralmente.

17ª. Un método según la reivindicación 2ª en el que la intervención coronaria es una Angioplastia Coronaria Transluminal Percutánea.

18ª. Un método según la reivindicación 2ª en el que la intervención coronaria es una Aterectomía Coronaria Direccio-

nal.

19ª. Un método según la reivindicación 2ª en el que la intervención coronaria es la colocación de un *stent*.

20ª. El uso de ácido N-(3',4'-dimetoxicinamoil)antranílico (N-5'), o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente, en la confección de un medicamento para ser usado en la prevención o la reducción de episodios cardiovasculares asociados con intervenciones coronarias en un mamífero, en particular en una persona, cuando se administra en asociación con una intervención coronaria en una dosis diaria de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1.200 mg durante un periodo de tratamiento de hasta 89 días.

21ª. El uso según la reivindicación 20ª en el que el mamífero es una persona.

22ª. El uso según la reivindicación 21ª, en el que la dosificación es de aproximadamente 500 a 1.000 mg de ácido N-(3',4'-dimetoxicinamoil)antranílico (N-5') o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente.

23ª. El uso según la reivindicación 21ª, en el que la dosificación es de aproximadamente 600 a 900 mg de ácido N-(3',4'-dimetoxicinamoil)antranílico (N-5') o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente.

24ª. El uso según la reivindicación 21ª, en el que la dosificación es aproximadamente 600 mg de ácido N-(3',4'-dimetoxicinamoil)antranílico (N-5') o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente.

25ª. El uso según la reivindicación 21ª, en el que la dosificación es aproximadamente 900 mg de ácido N-(3',4'-dimetoxicinamoil)antranílico (N-5') o una sal del mismo acepta-

ble farmacéuticamente.

26ª. El uso según la reivindicación 21ª, en el que el periodo de tratamiento es aproximadamente 60 días.

27ª. El uso según la reivindicación 21ª, en el que el periodo de tratamiento es aproximadamente 45 días.

28ª. El uso según la reivindicación 21ª, en el que el periodo de tratamiento es aproximadamente 30 días y comienza inmediatamente después de la intervención coronaria.

29ª. El uso según la reivindicación 21ª, en el que el periodo de tratamiento es aproximadamente 30 días y comienza aproximadamente 7 días antes de la intervención coronaria.

30ª. El uso según la reivindicación 21ª, en el que el periodo de tratamiento es aproximadamente 14 días.

31ª. El uso según la reivindicación 21ª, en el que el episodio cardiovascular es una reestenosis.

32ª. El uso según la reivindicación 21ª, en el que el episodio cardiovascular es un infarto de miocardio.

33ª. El uso según la reivindicación 21ª, en el que el episodio cardiovascular es la muerte.

34ª. El uso según la reivindicación 21ª, en el que el episodio cardiovascular es la necesidad de un procedimiento de revascularización.

35ª. El uso según la reivindicación 21ª, en el que la dosificación se administra oralmente.

36ª. El uso según la reivindicación 21ª, en el que la

intervención coronaria es una Angioplastia Coronaria Transluminal Percutánea.

37ª. El uso según la reivindicación 21ª en el que la intervención coronaria es Aterectomía Coronaria Direccional.

38ª. El uso según la reivindicación 21ª en el que la intervención coronaria es la colocación de un *stent*.

39ª. Una composición farmacéutica para ser usada en la prevención o la reducción de episodios cardiovasculares asociados con intervenciones coronarias en un mamífero, en particular en una persona, cuando se administra en asociación con una intervención coronaria en una dosis diaria de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1.200 mg durante un periodo de tratamiento de hasta 89 días, que comprende ácido N-(3',4'-dimetoxicinamoil)antranílico (N-5') o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente.

40ª. Una composición según la reivindicación 39ª, en la que el mamífero es una persona.

41ª. Una composición según la reivindicación 40ª, en la que la dosificación es de aproximadamente 500 a 1.000 mg de ácido N-(3',4'-dimetoxicinamoil)antranílico (N-5') o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente.

42ª. Una composición según la reivindicación 40ª, en la que la dosificación es de aproximadamente 600 a 900 mg de ácido N-(3',4'-dimetoxicinamoil)antranílico (N-5') o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente.

43ª. Una composición según la reivindicación 40ª, en la que la dosificación es aproximadamente 600 mg de ácido N-(3',4'-dimetoxicinamoil)antranílico (N-5') o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente.

44ª. Una composición según la reivindicación 40ª, en la que la dosificación es aproximadamente 900 mg de ácido N-(3',4'-dimetoxicinamoil)antranílico (N-5') o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente.

45ª. Una composición según la reivindicación 40ª, en la que el periodo de tratamiento es aproximadamente 60 días.

46ª. Una composición según la reivindicación 40ª, en la que el periodo de tratamiento es aproximadamente 45 días.

47ª. Una composición según la reivindicación 40ª, en la que el periodo de tratamiento es aproximadamente 30 días y comienza inmediatamente después de la intervención coronaria.

48ª. Una composición según la reivindicación 40ª, en la que el periodo de tratamiento es aproximadamente 30 días y comienza aproximadamente 7 días antes de la intervención coronaria.

49ª. Una composición según la reivindicación 40ª, en la que el periodo de tratamiento es aproximadamente 14 días.

50ª. Una composición según la reivindicación 40ª, en la que el episodio cardiovascular es una reestenosis.

51ª. Una composición según la reivindicación 40ª, en la que el episodio cardiovascular es un infarto de miocardio.

52ª. Una composición según la reivindicación 40ª, en la que el episodio cardiovascular es la muerte.

53ª. Una composición según la reivindicación 40ª, en la que el episodio cardiovascular es la necesidad de un procedimiento de revascularización.

54ª. Una composición según la reivindicación 40ª, en la que la dosificación se administra oralmente.

55ª. Una composición según la reivindicación 40ª, en la que la intervención coronaria es una Angioplastia Coronaria Transluminal Percutánea.

56ª. Una composición según la reivindicación 40ª en la que la intervención coronaria es una Aterectomía Coronaria Direccional.

57ª. Una composición según la reivindicación 40ª en la que la intervención coronaria es una colocación de un *stent*.

RESUMEN DE LA DESCRIPCION

Esta invención proporciona un método para la prevención o la reducción de episodios cardiovasculares asociados con intervenciones coronarias en mamíferos, particularmente en personas, que comprende administrar al sujeto ácido N-(3',4'-dimetoxicinamoil)antranílico (N-5'), o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente, en una dosis diaria de más de 300 mg a aproximadamente 1.200 mg durante un periodo de tratamiento de hasta 89 días, en asociación con la intervención coronaria.

Nota:
los folios 25 y 26, tarjetas archivos temático y de propietarios fueron retirados

Marzo 2, 2000

Se retiran los folios 27 y 28 correspondientes al Extracto para Publicación.

202040

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN/TRÁMITE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00025624 2002
Fecha : 2002-08-08 16:01:42
Folios: 25
Destino : SIC PATENTES
Clase: 2002-[illegible]
REGISTRO/ 411 PRESENTACION

27

Patente de Invención ☒ Modelo de Utilidad ☐

☒	Nombre e identificación del solicitante		☐
☒	Nombre e identificación del inventor		☐
☒	Título o nombre de la invención		☐
☒	Descripción	7	☐
☒	Reivindicaciones	17	☐
☒	Resumen	24	☐
☒	Comprobante de pago	3	☐

COMPLETA ☒ INCOMPLETA

Diseño Industrial ☐

- ☐ Nombre e identificación del solicitante
- ☐ Nombre e identificación del inventor o diseñador
- ☐ Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse
- ☐ Representación gráfica
- ☐ Comprobante de pago

COMPLETA INCOMPLETA

Eliana Ladino A

FIRMA RESPONSABLE.

Fecha_____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 0-6604 .

Fecha: 4 de febrero del 2000 .

Se certifica que:

Desde fecha 13 de octubre de 1994 ,

del folio 78.086 al folio 78.091 del

libro de Protocolo N° 265 , obra el poder

N° 15.479 conferido por SMITHKLINE

BEECHAM CORPORATION

domiciliado(a) en Filadelfia - Pensilvania.

E.U.A.

al doctor GERMAN CASTILLO GRAU y/o ADRIANA

CASTILLO GIBSONE y/o LUIS FELIPE CASTILLO

GIBSONE .

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los

mismos .

Facultad para desistir SI .

Revisado .

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

27

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO 35

2000-02-04
430

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 0-6604

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000).

SI [x] **NO [ ]** **EXTEMPORANEAMENTE [ ]** Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.

SI [ ] **NO [x]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI [ ] **NO [x]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI [ ] **NO [x]** **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES JURIDICAS CONVENIO DE PARIS: En todo caso, deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, **en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses,** contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la perdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI [ ] **NO [x]** Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI [ ] **NO [x]** Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C.,4 de febrero del 2000

EXAMINADOR JURIDICO: Código 202002

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

formade.344

Folio 32 28

2000-03-02

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO 366
EXPEDIENTE 00 006.604
IPC A 61 K 31/19

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

SI [X] NO [ ] Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI [X] NO [ ] Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI [X] NO [ ] Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
SI [X] NO [ ] Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).

SI [X] NO [ ] Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
SI [X] NO [ ] Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ] Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
SI [X] NO [ ] Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).

SI [X] NO [ ] Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [-] NO [-] Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ] Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ] Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).

SI [X] NO [ ] CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI [ ] NO [X] ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C.,
F Marzo 2, 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

29

2000-03-16
430

EXPEDIENTE 0-6604

AUTO 0273

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor German Castillo Grau, como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiendo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE
Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 14 MAR 2000

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 16 MAR 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI____ NO____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia