

SEÑOR**SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO****E.****S.****D.****REF:****Expediente 00-029-421**

TÍTULO SOLICITADO: "Efectos sinérgicos de la Amlodipina y Atorvastatina o metabolito de Atorvastatina como base para una terapia combinada"

SOLICITANTE:**Dr. R. Preston Mason****APODERADO:****Carlos R. Olarte****TRÁMITE:****Sustentación de Oposición**

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de las sociedades **TECNOQUÍMICAS S.A.** y **LAFRANCOL S.A.**, en ejercicio de lo dispuesto por el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000, y estando dentro de los términos de la prórroga solicitada, por medio del presente escrito, me permito ratificar y sustentar los argumentos del escrito principal de oposición, también radicado dentro del plazo de ley ante esa entidad.

L RATIFICACIÓN

La composición farmacéutica revelada en las reivindicaciones originales, carece de novedad y nivel inventivo en virtud de publicaciones con fecha anterior a la fecha de prioridad de la solicitud, y al conocimiento individual y combinado de las sales preferidas de Atorvastatina y Amlodipino, cuales son la sal hemicálcica de Atorvastatina y la sal besilato de Amlodipino. Así mismo, había sido revelada en el estado de la técnica, la posibilidad de lograr mayores efectos antihipertensivos y antihipolipidémicos por medio de la administración combinada de los componentes mencionados.

II. COMPLEMENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN

~~382~~
382

El 8 de octubre de 2002, el solicitante presentó un nuevo capítulo reivindicatorio, con el fin de limitar la composición al metabolito de Atorvastatina y proteger las composiciones al parecer sustentadas en la descripción.

A continuación me permito incluir argumentos adicionales en virtud de los cuales se demuestra, nuevamente, la carencia de novedad y nivel inventivo de la solicitud colombiana en curso a pesar de la inclusión de un nuevo capítulo reivindicatorio:

- a) Como es ampliamente conocido, la Atorvastatina es un fármaco inhibidor de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA) que se absorbe rápidamente tras su administración oral, se metaboliza en el hígado y algunos de sus metabolitos presentan una actividad farmacológica comparable a la suya¹. La Atorvastatina es ampliamente metabolizada a derivados orto y para-hidroxilados y varios productos de la beta-oxidación, los metabolitos orto y para-hidroxilados son activos y la inhibición de la HMG-CoA reductasa es equivalente a la presentada por la molécula sin metabolizar.

Por lo tanto, la pretensión de obtener privilegio de patente sobre una formulación que comprenda además de amlodipino, una cantidad terapéuticamente efectiva de un metabolito de Atorvastatina hidroxilado (Subrayado fuera del texto), se encuentra afectado no solo en novedad, sino en nivel inventivo ya que, como se mencionó en el párrafo anterior, los metabolitos hidroxilados de atorvastatina tienen igual actividad farmacológica que la Atorvastatina sin metabolizar. Lo anterior significa, que la acción terapéutica no se ve afectada ni alterada con la administración del uno o del otro; la hidroxilación en la Atorvastatina es lo que permite el origen de metabolitos activos que contribuyen en alto grado a prolongar la inhibición de la HMG-CoA reductasa -de 14 horas a un período de 20 a 30 horas²-, generando la reducción de la biosíntesis intracelular hepática de colesterol y la disminución del depósito celular.

- b) Llamo la atención al despacho, a lo revelado en el artículo "*Tratamiento de la angina estable*"³, donde se muestra claramente que para el tratamiento de la angina crónica o la prevención del infarto del miocardio, se utilizan agentes hipolipemiantes, entre los cuales se encuentran los inhibidores de HMG-CoA reductasa (estatinas), que se encargan de disminuir la mortalidad y el número de

¹ Ficha de novedad terapéutica N°1 Año 1998.

² RMS Revista Médica de Santiago. Volumen 2, Número 8, Marzo de 1999.

³ Dra. Lempira Guevara Matheus. Aunque no se conoce la fecha de publicación del artículo citado, es claro que la mayoría de los documentos citados como bibliografía, fueron publicados antes de la fecha de prioridad de la solicitud colombiana CO-00-029-421.

774
383

casos de problemas coronarios por la disminución del porcentaje de LDL y a su vez reducción en el riesgo de padecimiento de enfermedades coronarias. El estudio AVERT presentado en la 72ª reunión de la Asociación Americana del Corazón en 1998, utilizó Atorvastatina en una proporción de 80mg al día en pacientes con angina estable de bajo riesgo y enfermedad de uno o dos vasos, logrando la disminución de la incidencia combinada de la muerte, el infarto del miocardio, las revascularizaciones repetidas y hospitalizaciones por angina, en comparación con pacientes a quienes se les practicó la angioplastia.

- c) De igual manera, el mismo artículo muestra que el control de los síntomas de la angina estable, se logra mediante el empleo de drogas antianginosas y antiisquémicas, principalmente betabloqueantes, calcioantagonistas y nitratos. Los calcioantagonistas disminuyen la resistencia vascular coronaria y aumentan el flujo coronario; así mismo, producen dilatación de los vasos epicárdicos y de los vasos arteriales de resistencia, disminuyendo la resistencia vascular periférica, la presión arterial y la contractilidad miocárdica. Entre los calcioantagonistas de uso frecuente, se encuentra la amlodipina, principio activo citado en la solicitud colombiana en cuestión, el cual es combinado con la sal hemicálcica de atorvastatina.
- d) En el mismo sentido hago notar que el artículo "*Calcio Antagonista y Aterosclerosis*"⁴ revela que los calcio antagonistas han sido ampliamente utilizados para tratar la hipertensión arterial. Fue Flekestein quien en forma concluyente llamó la atención sobre la relación del calcio y la pared arterial, particularmente en el proceso aterosclerótico. El demostró cómo lesiones ateroscleróticas, placas ya formadas, tenían grandes depósitos de sales y cristales de calcio en una proporción mucho mayor al contenido de los lípidos. El planteamiento de Flekestein, se dirigió entonces a utilizar los calcioantagonistas para evitar la deposición de calcio en la pared arterial. Lo anterior demuestra pues la efectividad de la utilización de los antagonistas de calcio en el tratamiento de procesos ateroscleróticos y en consecuencia la posibilidad de utilizar la amlodipina en dichos procesos, que sólo se sugería para usar en el tratamiento de la hipertensión.
- e) Por último, el artículo "*Interés terapéutico de las estatinas en el tratamiento de las aterosclerosis*"⁵ expone que el que las estatinas afecten la función endotelial independientemente de su capacidad hipolipemiente, puede tener gran importancia en el control de la presión arterial, ya que en la hipertensión también existe una disfunción endotelial que podría ser corregida por la administración de estatinas.

⁴ Dr. Iván Soltero. Este artículo tampoco muestra su fecha de publicación, pero de igual manera, la mayoría de los documentos citados como bibliografía, fueron publicados antes de la fecha de prioridad de la solicitud colombiana.

⁵ Álvarez de Sotomayor, M; Herrera, M.D. ARS Pharmaceutica, 40:4; 217-231. 1999.

790
384

Existe otro mecanismo en virtud del cual las estatinas pueden afectar los valores tensionales, cual es la reducción de la actividad de la enzima convertidora de la angiotensina en plasma, probablemente a través de la disminución de la peroxidación lipídica (Mitani et al 1997). Si se compara lo expuesto en el resumen del invento (folio 7) de la solicitud colombiana con lo anteriormente expuesto, puede concluirse que ya se conocía el papel de las estatinas en patologías como la hipertensión arterial, debido a la prevención de la peroxidación lipídica.

Por todo lo anteriormente expuesto, para una persona versada en química farmacéutica, teniendo en cuenta las propiedades y mecanismos de acción de los principios activos presentes en la combinación reivindicada, y con base en la literatura especializada, sería predecible la posibilidad de combinar Atorvastatina, sus sales o alguno de sus metabolitos activos y la sal besilato de amlodipino, para lograr un efecto mejorado en el tratamiento de enfermedades coronarias, arteriales y trastornos relacionados, que aquel que se lograría mediante la administración individual de cada una de ellas; tanto los calcioantagonistas como las estatinas tienen influencia directa sobre la aterosclerosis y sobre la disminución de los valores de presión arterial. De igual manera, es importante considerar que para reducir o prevenir eventos cerebro y cardiovasculares, no solamente hay que disminuir los valores de presión arterial a cifras deseadas, sino también detectar o tratar los factores de riesgo acompañantes, como la obesidad, las dislipidemias, las alteraciones del metabolismo glúcido y la disfunción arterial, entre otras.

En este orden de ideas, la solicitud colombiana carece de nivel inventivo, incumpliendo así con lo dispuesto en el Artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

III. PRUEBAS

Además de las solicitadas en el escrito de oposición, y de aquellas que oficiosamente considere el despacho, ruego que se tengan como tales las siguientes:

3.1. Copia del artículo "Tratamiento de la angina estable" de la Dra. Lempira Guevara Matheus tomado de la página de internet www.infomedonline.com.ve

3.2. Copia del artículo "Calcio antagonista y Aterosclerosis" del Dr. Iván Soltero, de la Escuela de Medicina J.M. Vargas, Centro cardiovascular "Raul Leoni".

Señor Superintendente,

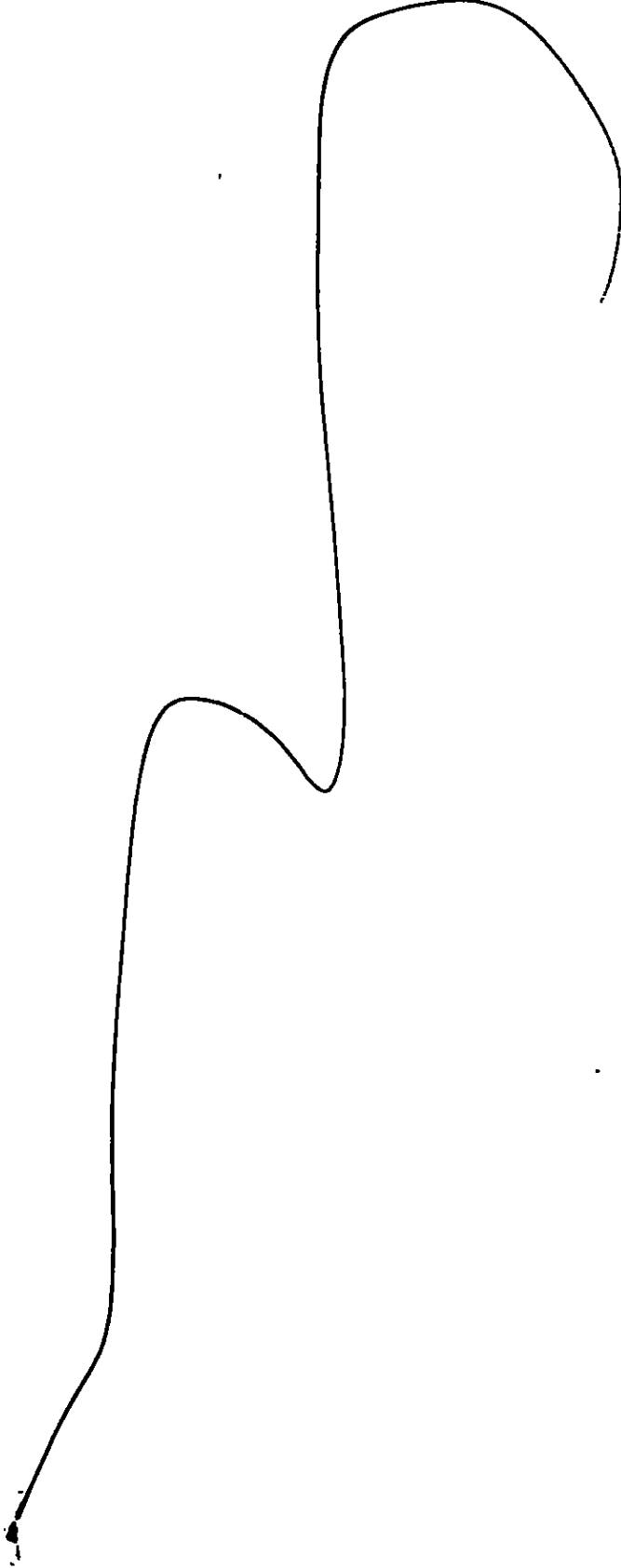


JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79.152.473 de Usaquén

T.P. 44655 del C. S de la J.

791
385



TRATAMIENTO DE LA ANGINA ESTABLE

Dr. Lempira Guevara Matheus

La angina generalmente aparece en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) que afecta más de una arteria epicárdica grande; sin embargo puede aparecer en individuos con enfermedad valvular, miocardiopatía hipertrófica e hipertensión arterial mal controlada. Puede estar presente en pacientes con coronarias normales e isquemia miocárdica relacionada con espasmo o disfunción endotelial (1). En la EAC se consiguen anomalías en la estructura y función de las arterias que incluyen:

- Lesiones ateroscleróticas fijas en las paredes arteriales que producen zonas estenóticas que no permiten controlar el aumento del flujo sanguíneo durante periodos de aumento de la demanda (2).
- El proceso aterosclerótico causa disfunción del endotelio, lo que conduce a disminución de la producción y/o aumento en la inactivación del óxido nítrico. Cuando el endotelio está dañado, la coronaria estenótica se contrae, en lugar de dilatarse, durante el ejercicio, exposición al frío o stress mental (3).

La angina estable produjo una mortalidad de aproximadamente 4% por año en el estudio Framingham (4); sin embargo, el tratamiento médico actual y las distintas formas de revascularización han disminuido todavía más la letalidad de esta condición (5). Ante un paciente con dolor torácico, debe determinarse la probabilidad de que tenga enfermedad coronaria empleando la historia clínica y el examen físico; investigar factores de riesgo coronario y alteraciones electrocardiográficas (diagnóstico), y realizar la estratificación pronóstica no invasiva. Los pacientes con dolor torácico que pueden alcanzar la etapa III del protocolo de Bruce tienen una mortalidad de origen coronario de < 1% anual (6,7).

La prueba de esfuerzo con ejercicio aplicando la puntuación de Duke [Puntuación de Duke = (Tiempo de ejercicio en minutos) - (5 X Elevación del ST antes o durante el ejercicio en mm) - (4 X Índice de Angina*)] ha demostrado ser útil para clasificar a los pacientes con angina crónica estable en grupos de riesgo bajo, intermedio y alto para eventos cardíacos subsiguientes; esta puntuación puede complementarse con los hallazgos de otras pruebas no invasivas para definir con mayor precisión el riesgo de un paciente determinado (1,8,9,10) (Tablas 1 y 2). Los pacientes identificados como de alto riesgo o los que tengan una probabilidad pretest alta de EAC deben ir a coronariografía independientemente de los síntomas ya que esta es la estrategia con mejor costo-beneficio puesto que disminuye el número de exploraciones (11), los de riesgo bajo e intermedio pueden recibir tratamiento médico, pero es necesario advertir que en el grupo de riesgo intermedio según la puntuación de Duke, debe practicarse pruebas con imágenes (ecocardiograma de esfuerzo, talio) para decidir si está indicado realizar coronariografía y recibir tratamiento médico o revascularización de acuerdo a los hallazgos (1).

* Índice de angina: 0 = sin angina; 1 = angina; 2 = angina es la causa para detener la PE.

Tabla 1

Sobrevida de acuerdo a grupos de riesgo según la puntuación de Duke (PE electrocardiográfica)		
Grupo de riesgo	Sobrevida en 4 años	Mortalidad anual (porcentaje)
Bajo ($\geq +5$)	0.99	0.25
Moderado (-10 a $+4$)	0.95	1.25
Alto (< -10)	0.79	5.0

Modificado de Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, et al. ACC/AHA/ACP-ASIM y Chaitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, et al. ACC/AHA

7
7B
387

Tabla 2. Estratificación de Riesgo no Invasiva

Riesgo alto (mortalidad anual mayor de 3%)
1. Disfunción severa del VI en reposo (FE < 35%)
2. Puntuación en PE de alto riesgo (≤ -11)
3. Disfunción severa del VI en ejercicio (FE < 35%)
4. Defecto de perfusión inducido, grande (particularmente CI anterior)
5. Defectos de perfusión múltiples, de moderado tamaño, inducido por ejercicio
6. Defectos de perfusión fijos, grandes, con dilatación del VI o aumento en la captación pulmonar (talio 201)
7. Defecto de perfusión moderado, inducido por el ejercicio, con dilatación del VI o aumento en la captación pulmonar (talio-201)
8. Anormalidad de la motilidad de la pared ventricular (afectación mayor a dos segmentos) que aparece con bajas dosis de dobutamina (≤ 10 mg/kg/min) o a frecuencia cardíaca baja (< 120 / min)
9. Evidencia de isquemia extensa en el ecocardiograma de esfuerzo
Riesgo intermedio (1-3% de mortalidad anual)
1. Disfunción del VI leve-moderada (FE=35 - 49%)
2. Puntuación en PE de riesgo intermedio ($-11 < \text{puntuación} < 5$)
3. Defecto de perfusión moderado inducido por el ejercicio sin dilatación del VI o aumento en la captación pulmonar (talio-201)
4. Isquemia limitada en el ecocardiograma de esfuerzo con anormalidad en la motilidad de la pared solo a dosis altas de dobutamina que afecta dos o más segmentos
Riesgo bajo (menos de 1% de mortalidad anual)
1. Puntuación baja en la PE (≥ 5)
2. Perfusión normal o defectos pequeños en reposo o con ejercicio*
3. Movimiento normal de la pared en el ecocardiograma de esfuerzo o sin cambio en anormalidades limitadas de la pared en el reposo

*Aunque existen datos limitados, los pacientes con estos hallazgos no estarán en bajo riesgo en presencia de una puntuación alta en la PE o disfunción severa del VI ($< 35\%$)

Modificado de Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, et al. ACC/AHA/ACP-ASIM.

VI: ventrículo izquierdo, FE: fracción de eyección, PE: prueba de esfuerzo.

384
388

1. TRATAMIENTO MÉDICO DE LA ANGINA CRÓNICA

1.1. Prevención del Infarto del Miocardio y Muerte.

Debe hacerse todo lo posible para inducir regresión o detener la progresión de la aterosclerosis coronaria, y prevenir sus complicaciones, principalmente la trombosis (12); esto se logra mediante el empleo de agentes antiplaquetarios y reductores de lípidos; los antitrombóticos pudieran tener indicación en angina crónica pero son necesarios mas estudios para poder conocer mejor su uso en estos pacientes.

1.1.1. Agentes Antiplaquetarios

Aspirina: ejerce su efecto antitrombótico inhibiendo la ciclo-oxigenasa y por ende la síntesis de tromboxano A₂. El uso de aspirina en más de 3000 pacientes con angina estable produjo una reducción del 33% en el riesgo de eventos cardiovasculares (13,14). El estudio SAPAT (Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial) (15), evaluó 2035 pacientes con edad entre 30 y 80 años con angina estable quienes fueron distribuidos al azar para recibir 75 mg de aspirina/día o placebo, también les fue indicado sotalol; en el seguimiento promedio de 50 meses, se observó una disminución de 38% en muerte súbita, 39% en infarto no fatal, aunque la incidencia de infarto fatal no cambió. Debe administrarse de 75 a 325 mg de aspirina diariamente a todo paciente con enfermedad isquémica crónica del corazón en ausencia de contraindicaciones y esto debe hacerse aún en ausencia de síntomas (1).

Ticlopidina: es un derivado de las tienopiridinas que inhibe la agregación plaquetaria inducida por ADP; también disminuye la viscosidad sanguínea y aumenta la deformabilidad de los glóbulos rojos. Se utiliza ampliamente para prevenir la trombosis durante la colocación de stents coronarios y ha demostrado ser al menos tan efectiva como la aspirina en la prevención de eventos cerebrovasculares (16); sin embargo, a pesar de haberse observado la disminución de la actividad plaquetaria en pacientes con angina estable, no ha demostrado que puede disminuir los eventos cardiovasculares adversos (1,16,17). Puede inducir neutropenia en el 2.1% de los pacientes, la mayoría se desarrolla en los tres primeros meses del tratamiento y puede ser severa (< 450 neutrófilos / ml) en 0.9% de los casos (16,17), por lo que deben realizarse controles hematológicos cada dos semanas durante los primeros tres meses de tratamiento.

Clopidogrel: es también un derivado tienopiridínico relacionado con la ticlopidina pero parece tener mayor efecto antirombótico. El estudio CAPRIE evaluó 19185 pacientes con accidente cerebrovascular isquémico reciente (≤ 6 meses), IM reciente (≤ 35 días), o enfermedad arterial periférica aterosclerótica (18) asignándolos en forma ciega y al azar para recibir 75 mg OD de clopidogrel o 325 mg OD de aspirina; el clopidogrel fue ligeramente más efectivo que la aspirina para reducir el riesgo combinado de accidente cerebrovascular isquémico, IM o muerte súbita. Los efectos secundarios fueron similares en ambos grupos. Sin embargo no se han comprobado estos hallazgos en angina estable (1).

Conclusión sobre las indicaciones de antiplaquetarios:

Aspirina: Indicación Clase I, nivel de evidencia A.

Clopidogrel: Indicación Clase IIa, nivel de evidencia B, cuando la aspirina está contraindicada.

Ticlopidina: Indicación Clase IIa, nivel de evidencia B, cuando exista contraindicación a la aspirina.

1.1.2. Antitrombóticos

La presencia de niveles elevados del antígeno del activador del plasminógeno y del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), se ha asociado con aumento de muertes de origen cardiovascular en pacientes con angina crónica; esto constituye el razonamiento para la administración de antirombóticos a largo plazo (19, 20). En un estudio a corto plazo empleando enoxaparina en combinación con ejercicio, en pacientes con angina crónica se observó una mejoría en la capacidad de ejercicio en comparación con los que recibieron placebo (21), probablemente por el crecimiento de colaterales hacia el miocardio a riesgo. Se requieren más estudios para poder definir el lugar de las heparinas de bajo peso molecular en el tratamiento de la angina crónica.

Se ha demostrado beneficio adicional a la aspirina cuando se utiliza anticoagulación de baja intensidad con warfarina (INR 1.47): indicación IIb, nivel de evidencia B (1).

1.1.3. Agentes Hipolipemiantes

La importancia de niveles elevados de colesterol total y de LDL-colesterol en la etiología de la enfermedad coronaria es bien conocida y el valor de su disminución tanto en prevención primaria como secundaria ha sido determinada por estudios que han evaluado gran cantidad de pacientes (22). El meta-análisis realizado por Gould y col. que incluyó 37 estudios, demostró una disminución de 15% en la mortalidad de origen coronario y de 11% en la mortalidad total en los pacientes que recibieron tratamiento hipolipemiente (23).

Estudios recientes han demostrado que el uso de inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas), disminuye la mortalidad total y el número de eventos coronarios aún en pacientes con colesterol moderadamente elevado.

Tabla 3. Estudios con Estatinas

Estudio	Droga	Dosis mg/día	n	% LDL *	RR (%) **	
					EC#	MT ##
4S (24)	simvastatina	20-40	4444	-34	42 a	30a
CARE	prevastatina	40	4159	-28	24b	9
LIPID (26)	pravastatina	40	9014	-25	24a	22a

* porcentaje de disminución de LDL

** porcentaje de reducción de riesgo

Eventos coronarios

Mortalidad total

^ap<0.001

^bp<0.01

Del análisis de los resultados de los estudios anteriores se desprende:

1. La reducción del colesterol se acompaña de una disminución importante de la

345
389

706
390

mortalidad y de otros eventos en pacientes con enfermedad coronaria.

2. El efecto benéfico de la reducción del colesterol es independiente del nivel basal del mismo.
3. El colesterol LDL debe disminuirse tanto como sea posible.
4. El beneficio de las estatinas se observa independientemente del sexo e incluso en personas mayores de 60 años.
5. Buena tolerancia y seguridad.

Debe indicarse tratamiento con drogas para reducir el colesterol en todos los pacientes con enfermedad coronaria, incluyendo angina estable, y que tengan niveles de colesterol elevados en forma leve o moderada (1). La meta debe ser alcanzar un valor de LDL menor de 100 mg/dL (27). La disminución de eventos en los estudios 4S y LIPID ha sido mayor a la que se esperaba encontrar dada la pequeña disminución del tamaño de la placa demostrada en estudios angiográficos (28); esto se debe a la estabilización de la placa y a la mejora de la función endotelial producida por estas drogas (28, 29). El estudio AVERT (presentado en la 72 da reunión de la Asociación Americana del Corazón en 1998), utilizando atorvastatina (80 mg/día) en pacientes con angina estable de bajo riesgo y enfermedad de uno o dos vasos, disminuyó la incidencia combinada de muerte, IM, revascularizaciones repetidas y hospitalizaciones por angina en comparación con pacientes a quienes se les practicó angioplastia (13% vs. 21%, $p=0,048$, reducción relativa de 36%).

Resumen de la indicación de drogas hipolipemiantes (1):

Deben usarse en todo paciente con enfermedad arterial coronaria documentada o sospechada y colesterol LDL > 130 mg/dL con el objetivo de reducirlo a < 100 mg/dL (Clase I, nivel de evidencia A).

1.2. Control de los Síntomas.

El control de los síntomas se logra mediante el empleo de drogas antianginosas y antiisquémicas, principalmente beta bloqueantes, calcio antagonistas y nitratos (1, 5, 12). Otros grupos de medicamentos como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), amiodarona, agentes metabólicos, y terapias no convencionales han sido utilizadas en ciertos sub-grupos de pacientes, pero su efectividad clínica todavía no ha sido confirmada (1).

1.2.1. Beta Bloqueantes.

Actúan bloqueando de forma reversible y competitiva los receptores betaadrenérgicos. Su acción antianginosa es doble: a. Reducen las demandas miocárdicas de oxígeno a través de la disminución de la frecuencia cardíaca, la contractilidad y la presión arterial, y b. Aumentan el flujo coronario a nivel subendocárdico al prolongar el tiempo de perfusión diastólico, reducen la tensión de la pared y disminuyen la vasoconstricción coronaria durante el ejercicio (12). La tabla 4 muestra la dosis oral de los betabloqueantes más comunes, en angina crónica.

Tabla 4. Dosis Oral de Beta Bloqueantes

		Actividad	
--	--	-----------	--

Droga	Selectividad	Agonista	Dosis
Propranolol	no	no	20-80 mg BID
Metoprolol	β_1	no	50-200 mg BID
Atenolol	β_1	no	50-200 mg / día
Nadolol	no	no	40-80 mg / día

Modificado de Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, et al. ACC/AHA/ACP-ASIM.

Todos los betabloqueantes parecen ser igualmente efectivos en angina pectoris; en pacientes con angina durante el ejercicio, reducen el doble producto y retardan o evitan el inicio del umbral isquémico; la dosis debe ajustarse para disminuir la frecuencia cardíaca en reposo a 55-60 / min; en algunos pacientes con angina más severa, pudiera reducirse por debajo de 50 / min siempre y cuando no aparezcan signos asociados con la bradicardia (1). En angina durante el ejercicio, la dosis debe regularse para que no exceda el 75% de la frecuencia cardíaca en la que aparece el dolor (1). La combinación de betabloqueante y nitratos parece ser más efectiva que el uso de cualquiera de ellos por separado debido a que el aumento potencial del volumen del ventrículo izquierdo, presión diastólica final del VI y tensión de la pared que se producen con los betabloqueantes son balanceados por el nitrato (1). El carvedilol, betabloqueante no selectivo, sin actividad simpático-mimética intrínseca, con propiedades bloqueantes α_1 , ha sido comparado con el metoprolol en forma aleatoria, doble ciego, en pacientes con angina estable, hallándose resultados similares para ambas drogas (31).

Contraindicaciones: las contraindicaciones absolutas para el uso de betabloqueantes son: bradicardia severa, bloqueo AV de alto grado, nodo sinusal enfermo, IC severa (32). El asma y enfermedad broncopástica, depresión severa, y enfermedad vascular periférica son contraindicaciones relativas. La mayoría de los diabéticos toleran el empleo de betabloqueantes, aunque deben usarse con cautela en los que utilizan insulina (1).

Resumen de las indicaciones de los betabloqueantes:

Clase 1

1. Terapia inicial en ausencia de contraindicaciones en pacientes con IM previo (Nivel de evidencia: A).
2. Terapia inicial en ausencia de contraindicaciones en pacientes sin IM previo (Nivel de evidencia :B).

Los betabloqueantes constituyen la terapia inicial preferida siempre y cuando no existan contraindicaciones (1).

1.2.2. Antagonistas del Calcio.

Disminuyen la resistencia vascular coronaria, y aumentan el flujo coronario. Todos estos agentes producen dilatación de los vasos epicárdicos (principal mecanismo) y de los vasos arteriales de resistencia, también disminuyen la demanda de oxígeno, reduciendo la resistencia vascular periférica, la presión arterial y la contractilidad

398
392

miocárdica (1, 5, 12). Los antagonistas del calcio dihidropiridínicos de acción corta tienen el potencial de aumentar el riesgo de eventos cardíacos adversos y deben evitarse. Los calcioantagonistas de acción prolongada, incluyendo las dihidropiridinas de liberación lenta y las de larga duración, son efectivos para aliviar los síntomas. Son apropiados como terapia inicial en aquellos pacientes que tengan contraindicación para betabloqueantes, en los que desarrollen efectos adversos o en combinación con betabloqueantes cuando la terapia inicial con estos últimos no es suficiente (1). La tabla 5 muestra la dosificación de los calcioantagonistas más frecuentes.

Tabla 5. Calcioantagonistas de uso frecuente.

Droga	Dosis	Duración de Acción
Dihidropiridinas		
Nifedipina	LP* 30-180 mg/día	larga larga medio
~~Amlodipina~~	5-10 mg OD	
Felodipina	5-10 mg OD	
Isradipina	2.5-10 mg OD	
Misceláneos		
Diltiazem	LP* 120-320 mg OD	larga larga
Verapamil	LP* 120-480 OD	

*LP: liberación prolongada

Contraindicaciones: insuficiencia cardíaca, aunque los calcioantagonistas de nueva generación (Ej.: felodipina, amlodipina) son bien tolerados. La bradicardia, disfunción del nodo sinusal, bloqueo AV son contraindicaciones para el uso de calcioantagonistas que disminuyan la frecuencia cardíaca (1, 5, 12).

El uso combinado de betabloqueantes y calcioantagonistas producen mayor efecto antianginoso en pacientes con angina estable (33, 34, 35, 36).

Resumen de la indicación de calcioantagonistas:

Clase I:

Calcioantagonista solo o combinado con nitratos de larga acción como tratamiento inicial cuando:

1. Están contraindicados los betabloqueantes. (Nivel de evidencia: B).
2. En combinación con betabloqueantes cuando el tratamiento inicial con betabloqueantes no es efectivo (Nivel de evidencia: B).
3. Como sustituto del betabloqueante si el tratamiento inicial con éste produce efectos indeseables (Nivel de evidencia: C).

Clase II a:

Calcioantagonista no dihidropiridínico de acción larga en lugar de betabloqueante como terapia inicial. (Nivel de evidencia: B).

Nota: Debe evitarse el uso de antagonistas del calcio dihidropiridínicos de acción corta.

1.2.3. Nitratos

Son vasodilatadores independientes del endotelio que producen efectos benéficos al reducir los requerimientos de oxígeno mediante reducción de la pre y post carga; mejoran la perfusión miocárdica dilatando las arterias epicárdicas y aumentan la luz arterial en los segmentos estenóticos, así como la redistribución del flujo hacia el subendocardio por dilatación de colaterales y aumento del gradiente de perfusión coronaria (5, 36).

Los nitratos por vía sublingual o en spray son adecuados para el alivio inmediato de la angina de esfuerzo o de reposo o como profilaxis varios minutos antes de un ejercicio planificado (1). Como terapia para prevenir eventos recurrentes, se han utilizado nitratos de acción prolongada como el dinitrato de isosorbide, mononitrato, parches de nitroglicerina transdérmicos y cremas (1). La tabla 6 muestra los nitratos de uso más frecuente.

Tabla N. 6 Nitratos de uso más frecuente.

Compuesto	Vía	Dosis	Duración de efecto
Nitroglicerina	Sublingual	0.3-0.6 mg mx: 1.5 mg	1 1/2-7 min
	Spray	0.4 cuando necesario	similar al SL
	Transdérmico	0.2-0.8 c / 12 h	8-12 h
	Oral	2.5-13 mg	4-8 h
Dinitrato de Isosorbide	Sublingual	2.5-15 mg	hasta 60 min
	Oral	5-80 mg BID o TID	hasta 8 h
	Liberación Prolongada	40 mg OD o BID	hasta 8 h
Mononitrato de Isosorbide	Oral	20 mg BID 60-240 OD	12-24 h

Modificado de Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, et al. ACC/AHA/ACP-ASIM.

Contraindicaciones: miocardiopatía hipertrófica, estenosis aórtica. No debe administrarse en las 24 horas previas al uso de sildenafil.

El efecto colateral más común es la cefalea; en algunos pacientes con hiperplasia prostática pueden aumentar la retención de orina (5). Es importante recordar que los nitratos producen tolerancia, por lo que es necesario mantener un período libre de medicación de 12 horas y emplear esquemas excéntricos de dosificación.

Resumen de la indicación de los nitratos.

Clase I

Nivel de Evidencia B.

Usados solos o acompañados de calcioantagonistas cuando:

1. Están contraindicados los betabloqueantes.

399
393

2. En combinación con betabloqueantes cuando el tratamiento inicial con betabloqueantes no es efectivo.

Nivel de Evidencia C

1. Como sustituto del betabloqueante si el tratamiento inicial con éste produce efectos indeseables.
2. Por vía sublingual o en spray para el alivio inmediato de la angina (nivel de evidencia: C).

En la selección del tratamiento farmacológico para la angina crónica estable la consideración más importante debe ser mejorar el pronóstico; esto ha sido demostrado utilizando aspirina y drogas hipolipemiantes, principalmente las estatinas. En base a los efectos benéficos potenciales, los betabloqueantes deben considerarse como tratamiento inicial en angina crónica; la diabetes mellitus no es una contraindicación absoluta para su uso. Los calcioantagonistas de larga duración tienen el potencial de aliviar los síntomas sin aumentar el riesgo de eventos adversos cardíacos (1). Los nitratos y los calcioantagonistas pueden considerarse como drogas de segunda línea, junto con trimetazidina y activadores de los canales de potasio, cuando los β bloqueantes están contraindicados o son mal tolerados (38). El tratamiento de la angina se considera exitoso cuando elimina completa o casi completamente los síntomas y permite el regreso del paciente a sus actividades normales, con clase funcional I de la clasificación de la Sociedad Cardiovascular Canadiense (1).

1.3. Tratamiento de Condiciones Asociadas.

La existencia de condiciones médicas asociadas puede afectar la elección del medicamento (asma, diabetes enfermedad arterial periférica), o ser la causa precipitante del cuadro anginoso (anemia, enfermedad valvular). Estas condiciones deben ser mejoradas para obtener un mayor porcentaje de éxito en el tratamiento de la angina crónica.

1.4. Control de Factores de Riesgo Cardiovascular.

El control de los factores de riesgo constituye una parte esencial del tratamiento de la angina crónica dada la relación causa-efecto que existe entre ellos y el origen, mantenimiento y progresión de la EAC. Debe insistirse en la cesación del hábito de fumar, el control adecuado de la presión arterial, de la diabetes mellitus, y de los trastornos de lípidos, así como promover la actividad física y una dieta adecuada. En la mujer postmenopáusia, el estudio HERS mostró que la administración de estrógenos no disminuye la incidencia de eventos coronarios comparado con placebo (37).

2. TRATAMIENTO INICIAL DE LA ANGINA ESTABLE

Las guías de la Asociación Americana del Corazón y del Colegio Americano de Cardiología recomiendan que el tratamiento de la angina estable debe incluir los siguientes elementos (1):

- a. Aspirina y terapia antianginosa
- b. β bloqueante y control adecuado de la presión arterial.

405
394

- c. Control del hábito de fumar y de los niveles de colesterol.
- d. Dieta y control de la diabetes mellitus.
- e. Educación y ejercicio.

Debe comenzarse el tratamiento con betabloqueantes, si no existe contraindicación, aún si no hubiera IM previo. Si el tratamiento no es efectivo, o si hay contraindicación para los betabloqueantes, la segunda indicación es calcioantagonistas y los nitratos en tercer lugar. La aspirina y las estatinas también deben iniciarse desde el primer momento de la terapia. La figura 1 resume la estrategia para el tratamiento de la angina crónica.

Referencias

1. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, et al. ACC/AHA/ACP-ASIM/ Guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of patients with Chronic Stable angina). J Am Coll Cardio 1999; 33: 2092-197
2. Thadani U. Medical therapy of stable angina pectoris. Cardiol Clin 1991; 9: 73-87.
3. Metha JL. Endothelium coronary vasodilation and organic nitrates. Am Heart J 1995; 129: 382-391.
4. Kannel WB, Feinlieb M. Natural history of angina pectoris in the Framingham Study: Progress survival. Am J Cardiol 1972; 29: 154-163.
5. Martín C, Abeytua M, Bosch X, y col. Tratamiento médico de la angina de pecho. Rev Esp Cardiol 1995; 48: 447-459.
6. Mark DB, Hlatky MA, Harrel FE, et al. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. Ann Intern Med 1987; 106: 793-800.
7. Welner DA, Ryan TJ, McCabe CH, et al. Prognostic importance of a clinical profile and exercise test in medically treated patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1984; 3: 772-79.
8. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, et al. ACC/AHA Guide-lines for the Clinical Application of Echocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography) Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography. Circulation 1997; 95: 1686-744.
9. Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, et al. ACC/AHA guidelines for exercise testing: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). Circulation 1997; 96: 345-54.
10. Mark DB, Shaw L, Harrel FE, et al. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. N Engl J Med 1991; 325: 849-53.
11. Patterson RE, Eisner RL, Horowitz SF. Comparison of cost-effectiveness and utility of exercise ECG, single photon emission computed tomography, positron emission tomography, and coronary angiography for diagnosis of coronary artery disease. Circulation 1995; 91: 54-65.

401
395

407
396

12. European Society of Cardiology. Management of stable angina pectoris. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1997; 18: 394-413.
13. Ridker PM, Manson JE, Gaziano JM, et al. Low-dose aspirin therapy for chronic stable angina. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1991; 114: 835-9.
14. Antiplatelet Trialists collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy- I: prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1995; 308: 81-106.
15. Juul-Moller S, Evarsson N, Jahnmatz B, et al. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin trial (SAPAT) Group. *Lancet* 1992; 340: 1421-1425.
16. Quinn MJ, Fitzgerald DL. Ticlopidine and clopidogrel. *Circulation* 1999; 100: 1667-1672.
17. Gent M, Blakely JA, Easton JD, et al. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1989; 1: 1215-1220.
18. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-1339.
19. Held C, Hjemdahl P, Rehnqvist N, et al. Fibrinolytic variables and cardiovascular prognosis in patients with stable angina pectoris treated with verapamil or metoprolol. Results from the Angina Prognosis study in Stockholm. *Circulation* 1997; 95: 2380-2386.
20. Melandri G, Semprini F, Cervi N, et al. Benefit of adding low molecular weight heparin to conventional treatment of stable angina pectoris. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 1993; 88: 2517-2523.
21. Fujita M, Sasayama S, Kato K, et al. Prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter study of exercise with enoxaparin pretreatment for stable effort angina. *Am Heart J* 1995; 129: 535-541.
22. Wong N, Kashyap M. Cholesterol and lipids. In Wong N, Black H, Gardin J. Preventive Cardiology Chapter 7. McGraw-Hill. 2000. Pag.165-193.
23. Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, et al. Cholesterol reduction yields clinical benefit: impact of statin trials. *Circulation* 1998; 81: 946-952.
24. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
25. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-1009.
26. The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID): Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-1357.

27. Expert Panel on Detection, Evaluation, and treatment of High Blood Cholesterol in Adults, National Cholesterol Education Program: Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation* 1994; 89: 1329-1445.
28. Califf RM, Armstrong PW, Carver JR, et al. Task Force 5: Stratification of patients into high, medium, and low risk subgroups for purpose of risk factor management. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1007-1019.
29. Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, et al. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med* 1995; 332: 488-487.
30. Treasure CB, Klein JL, Weinrub WS, et al. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1995; 332: 481-487.
31. Van der Does R, Hauf-Zachariou U, Pfarr E, et al. Comparison of safety and efficacy of carvedilol and metoprolol in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1999; 83: 643-649.
32. Lechat P, Packer M, Chalón S, et al. Clinical effects of beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials. *Circulation* 1998; 98: 1184-1191.
33. Savonitto S, Ardissino D, Egstrup K, et al. Combination therapy with metoprolol and nifedipine versus monotherapy in patients with stable angina pectoris. Results of the International Multicenter Angina Exercise (IMAGE) Study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 311-316.
34. Lehmann G, Reiniger G, Beyerle A, et al. Amlodipine reduces transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease: double-blind Circadian Anti Ischemia Program in Europe (CAPE) trial. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1460-1467.
35. Ronnevik PK, Silke B, Ostergaard O. Felodipine in addition to beta-adrenergic blockade for angina pectoris. A multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 1995; 16: 1535-1541.
36. Abrams J. Nitroglycerin and long-acting nitrates in clinical practice. *Am J Med* 1983; 74: 85-94.
37. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605-613.
38. Haiat R, Leroy G. Cardiovascular therapeutics. Cross-sectional analysis of major clinical trials. Editions Frison-Roche. 1999. pp. 113.

APÉNDICE

Tratamiento de Angina Estable

En esta publicación nos basamos en las pautas del American College of Cardiology (ACC), la American Heart Association (AHA) y el American College of Physicians-American Society of Internal Medicine, con respecto a la utilidad y/o efectividad de las recomendaciones diagnósticas y terapéuticas de dichas instituciones y que transcribimos a continuación:

Clase I: Condición para la cual existe evidencia y/o acuerdo general de la utilidad o efectividad de un tratamiento o procedimiento

Clase II: Condición para la cual hay evidencia conflictiva o divergencia de opinión

Clase II a: peso de la evidencia /opinión está a favor.

Clase II b: peso de la evidencia/opinión no está bien establecida

Clase III: Evidencia y/o acuerdo general que el procedimiento/tratamiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial.

La evidencia, de acuerdo a los estudios analizados, se clasifica en:

- A. Los datos son derivados de múltiples estudios clínicos al azar, con gran cantidad de pacientes.
- B. Los datos son derivados de un número limitado de estudios al azar, con pocos pacientes o análisis cuidadosos de estudios no al azar, o registros observacionales.
- C. La base principal para la recomendación es el consenso de expertos.

Objetivos del tratamiento:

- A. Mejorar el pronóstico previniendo el infarto del miocardio y la muerte.
- B. Mejorar o eliminar los síntomas. (1, 5, 12).
- C. Tratar las condiciones asociadas.
- D. Controlar los factores de riesgo cardiovascular.

48
404
398

CALCIO ANTAGONISTA Y ATEROSCLEROSIS

Dr. Iván Soltero

Escuela de Medicina "J. M. Vargas". UCV.

Centro Cardiovascular "Raul Leoni"

145-19
399

Desde su aparición en el armamentario terapéutico para la hipertensión arterial (HA), hacia los años 80 (1) los llamados calcio antagonistas o bloqueantes de canales de calcio (BCC) han sido usados ampliamente en sus diversas variedades y clases. En forma clara logran hacer descender la tensión arterial manteniendo niveles estables de la misma por largos períodos, con relativamente pocos efectos secundarios. Además, algunos de los BCC poseen también propiedades antiarrítmicas, tipo verapamil, lo que los hace útiles en este tipo de condiciones (2).

Fue Fleckstein (3,4) quien en forma concluyente llamó la atención sobre la relación del calcio y la pared arterial, particularmente en el proceso aterosclerótico. Él demostró cómo lesiones ateroscleróticas, placas ya formadas, tenían grandes depósitos de sales y cristales de calcio en una proporción mucho mayor al contenido de los lípidos. También evidenció la deposición de ese mismo calcio con la edad en forma secuencial, lo cual contribuye en forma definitiva, al provocarse la reacción con la elastina, al endurecimiento arterial.

El planteamiento de Fleckstein se dirigió entonces hacia la posibilidad de usar los BCC para evitar la deposición del calcio en la pared arterial, particularmente la que es prona al proceso aterosclerótico. Solamente que como ya se dijo, el calcio precipitado en la pared arterial está conformado por sales y particularmente hidroxipatita, en cambio el bloqueo que producen los calcio antagonistas se hace a nivel del Ca^{++} , es decir calcio iónico, a nivel de los llamados canales de calcio voltaje dependientes. Estos canales se encuentran en numerosas células, como células cardíacas y en células de la musculatura lisa vascular y entérica, pero no son ubicables, por ejemplo, ni en las plaquetas ni en las células endoteliales, lo cual no quiere decir que el calcio no tenga que ver con las funciones de ambas células. (5)

En verdad, el calcio plasmático alcanza a unos 10 mgrs o a unos 5 meq por litro. De ellos, 2,3 meq en total corresponden al calcio iónico. Este calcio iónico, Ca^{++} , se encuentra en equilibrio con el disfosfato, H_2PO_4 . Cuando ese equilibrio es roto, por excederse, el llamado punto de multiplicación, el calcio precipita en sales. Esa precipitación puede producirse en varios lugares de la economía, siendo la pared arterial uno de los prevalentes. Aparentemente existiría una relación no bien establecida hasta ahora, entre los componentes lipídicos de la pared arterial y la precipitación del calcio en la misma, como gran contribuyente a la placa aterosclerótica (6).

Diversas investigaciones han probado que en verdad, los BCC tienen una acción aterosclerótica tanto en animales como en seres humanos (7). Obviamente esta acción no debe ser por su acción directa sobre los canales, porque insistimos en que se trata del bloqueo de Ca^{++} , sino que debe realizarse por otros medios, a través de los llamados efectos pleiotrópicos como veremos a continuación.

Es importante señalar también que, aunque esos efectos antiateroscleróticos de los BCC han sido bien documentados, el problema subsiguiente ha radicado hasta ahora en los resultados o no significativos o no adversos que se han obtenido en cuanto a eventos cardiovasculares mortales y no cuando estos agentes se han usado para provocar la detención y regresión o evitar la progresión de la aterosclerosis (8).

Bloqueantes de Canales de Calcio disponibles en la actualidad. Clasificación.

La tabla 1 muestra la clasificación actual de los BCC (9). Los agentes más usados en el proceso antiaterosclerótico han sido las dehidropiridinas, particularmente la nifedipina (de acción corta), la amlodipina (de acción intermedia), la isradipina, la nicardipina, también el verapamil que es una fenilalkilamina y el diltiazem, una benzotiazepina.

Tabla 1. Bloqueantes de canales de calcio para hipertensión y Aterosclerosis.

Tipo de Químico	Nombre Químico	Marca
Fenilalkilaminas	Verapamil	Calan, Calan SR, Isoptin SR, Verelan
Benzotiazepinas	Diltiazem	Cardizem CD, Dilacor XR
1,4-Dehidropiridinas	Nifedipina	Adalat CC Procardia XL
	Nicardipina Isradipina Felodipina Amlodipina	Cardene DynaCirc Plendil Norvasc

Respecto a la investigación en animales (ratas y conejos), Jackson y col. (10) publicaron un resumen de 44 ensayos señalando que en 31 de ellos la aterosclerosis disminuía en relación con los grupos control. El análisis de los datos lleva a pensar de la posible acción de los BCC sobre la proliferación celular subendotelial con una reducción de la incorporación de timidina al DNA. De todas formas las acciones reales de los BCC se distribuyen a mecanismos pleiotrópicos, fuera del bloque de los canales L.

Acciones principales del calcio.

El Ca^{++} es requerido en varios procesos, tales como: a) quimiotaxis celular, b) síntesis de colágeno, de elastina y de proteoglicanos y c) fijación de lipoproteínas a receptores específicos, además de provocar la contracción de la célula muscular lisa. Quizás las acciones pleiotrópicas de los BCC modifiquen los requerimientos o se sumen a otros efectos más conocidos como son los que a) previenen la sobrecarga de calcio intracelular, b) inhiben la proliferación de las células musculares lisas, c) inhiben la quimiotaxis de macrófagos y neutrófilos, d) estimulan los receptores LDL, e) mejoran la captación de lipoproteínas mediadas por receptores, f) inhiben hidrólisis lisosomal de lipoproteínas, g) inhiben la síntesis y aumentan la hidrólisis de ésteres de colesterol y h) inhiben la secreción de VLDL por el hepatocito (11).

El calcio participa en los procesos en la formación del ateroma mediante a) el aumento de la permeabilidad endotelial, b) la deposición del colesterol, c) la deposición de plaquetas con daño endotelial, d) la migración de células lisas, e) la endocitosis de lipoproteínas y f) la calcificación de las células.

Se consideran acciones pleiotrópicas de los BCC: a) los antagonismos de los receptores farmacológicos particularmente de la fenilalkilaminas y benzotiazepinas con acción en los receptores muscarínicos, opiáceos y serotoninínicos, b) los antagonismos de la calmodulina, c) el bloqueo de los canales voltaje dependientes del sodio (Na), d) la modulación de la razón Na/K Atpasa y del sistema de transporte del Ca Atpasa, e) la transportación de la adenosina (Dehidropiridina), f) la inhibición del factor de crecimiento en tejidos cultivados, g) la función plaquetaria no dependiente de canales de calcio, h) la biosíntesis del receptor de la LDL (Dehidropiridina), i) la interferencia intracelular en la biosíntesis del colesterol, j) la intervención con la homeostasis celular del colesterol y k) la interacción con la homeostasis del Ca celular. Como otros efectos de los BCC, se ha encontrado, también, que la amlodipina previene la oxidación lipídica disminuyendo la proliferación de células lisas (12), que la asociación de estatinas con bloqueantes de calcio parece ser sinérgica al retardar la aterosclerosis (13), y que la felodipina disminuye el número de células mononucleares adherentes y la deposición lipídica (14).

Como mecanismos de acción de los BCC en la prevención de la aterosclerosis se consideran: a) la mejoría de la función de la membrana endotelial (impiden la entrada de Ca en cantidades inadecuadas), b) la reducción de la tensión de la pared, c) la inhibición

~~401~~
401

de la interacción entre plaquetas y pared, d) la inhibición de la migración de las células musculares lisas, e) la reducción de la captación de la LDL y f) el efecto antiagregante por inhibición de la calmodulina, AMPc y fosfodiesterasa.

Investigación en humanos. Ensayos, fracasos y futuro.

En vista de lo ya todo expuesto y paralelamente a la evidencia que condujo a pensar que los BCC tenían acciones antiateroscleróticas, varios estudios de intervención se diseñaron, con la finalidad de probar que a la par que los BCC disminuían la HA también influenciaban al desarrollo de la aterosclerosis, provocando así una mejor evolución cardiovascular (15).

La tabla 2 muestra 4 estudios terminados y uno que todavía está en progreso, el ALLHAT. Analizando los estudios mostrados en la tabla y como bien lo señala J. A. Cutler (16) la incertidumbre sobre los BCC continua. Por ejemplo, el estudio INTACT (17) con nifedipina, mostró que lesiones ateroscleróticas progresaban menos en el grupo nifedipina que en el grupo placebo (angiografía). Sin embargo, al final la mortalidad cardiovascular fue mayor en el grupo nifedipina. En el MIDAS (18), los pacientes con Isradipina mostraron eventos cardiovasculares en mayor grado que los pacientes recibiendo tiazida. El ALLHAT (19) con 40.000 personas, está todavía en marcha. El BCC usado es la amlodipina. En este estudio se combina no solamente la terapia antihipertensiva sino también la antilipídica con estatinas. Se esperan resultados para el 2001.

Tabla 2. Viejos y nuevos estudios.

INTACT	International Nifedipine Trial on Antiatherosclerotic Therapy	Nifedipina
MIDAS	Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study	Isradipina Tiazida
PRASE (20)	Prospective Random Amlopidine Survival Evaluation	Amlodipina
ABCD (21)	Appropriate Blood Pressure Control on Diabetes	Nisoldipina
ALLHAT	Antihypertensive Lipid Low Prevent Heart Attack	Amlodipina
STANFORD TRANSPLANT (22)		Diltiazem

Recientemente Schweizer et al publicaron un estudio sobre el papel del verapamil en la reestenosis por angiografía (23), los resultados son prometedores.

En conclusión, el calcio ectópico forma parte crucial del proceso aterosclerótico. Parece que los BCC son capaces de disminuir por vías no claras el proceso de depósito. Lo paradójico es que esta acción combinada con su efecto antihipertensivo no sea sumatoria en forma definitiva, hasta ahora, para incidir francamente en los eventos cardiovasculares.

Referencias:

- Gavras, I.: The Calcium Channel Antagonist Controversy. American Family Physician. 1998, April 1.
- Straka R and Swanson A: Calcium Channel Antagonist: Morbidity and Mortality - What's the Evidence?. American Family Physician. 1998, April 1.
- Fleketein A: History and Prospect in Calcium Antagonist Research. J Moll Cell Cardiology. 1990;22:241-251.
- Fleketein A et al: Experimental Antiarteriosclerotic Effects of Calcium Antagonist. J Clin Pharmacol. 1990;30:151-154.
- Tamargo J: **Análisis de la Protección Vascular de los Fármacos Antihipertensivos. Enfermedad Vascular e Hipertensión Arterial.** Javier Díez Harcourt Brace, España, S.A. 1997:331-347.
- Grachelli C: Commentary Ectopic Calcification. Gathering Hard Facts about Soft Tissue Mineralization. American Journal of Pathology. 1999;154:671-675.
- Ram CV: Antiatherosclerotic Effects of Calcium-Channel Blockers: Therapeutic Implications. Cardio. 1993;10:77-83.
- Waters D and Lesperance J: Interventions that Beneficially Influence the Evolution of Coronary Atherosclerosis. The Case of Calcium Channel Blockers. Circulation. 1992;86(Suppl 3):S111-S116.
- Materson BJ: Calcium Channel Blockers: Is It Time to split the lump?. American Journal of Hypertension. 1995;8:325-330.
- Jackson et al: Mechanism of Antiatherogenic Effects of Calcium Antagonist. Atherosclerosis. 1988;62:75-80.
- Westein DN: State of the Art. American Journal of Medicine. 1989;86(Suppl 4A):27-32.
- Kramsh D et al: Antioxidant Action of Amlodipine in Arterial Tissue Suppressed Atherosclerosis. Abstract from the 68th Scientific Session of American Heart Association. 1995;92:2994,1-625.
- Jukama JW et al: Evidence for Synergistic Effect of Calcium Channel Blockers with Lipid Lowering Therapy in Retarding Progression of Coronary Atherosclerosis in Symptomatic Patients. Abstract from the 68th Scientific Session of American Heart Association. 1995;92:943,1-197.
- Nunnary J et al: Secondary Prevention of Lipid Deposition in the Rat Aorta by Filodipine. Abstract from the 68th Scientific Session of American Heart Association. 1995;95:1715,1361.
- Bone MG et al: Antiatherosclerosis Clinical Trials Using Calcium Antagonist. J Vasc Med Biol. 1991;3:392-401. Materson. Am J Hypertens. 1995;8:325.
- Cutler JA: Calcium-Channel Blockers for Hypertension -Uncertainly Continues. The New England Journal of Medicine. 1998;338:679-681.
- Lichtlen PR et al: Retardation of Angiographic Progression of Coronary Disease by Nifedipine: Six Years Follow-Up of INTACT (International Nifedipine Trial on Artherosclerotic Therapy). Journal of Cardiovascular Pharmacology. 1996; 28(suppl 3):S10-S21.
- Borhani NO et al: Final Outcome Results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study. (MIDAS) A Randomized Controlled Trial. JAMA. 1996;277:785-791.
- Davis BR et al: Rationale and Design for Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). American Journal of Hypertension. 1996;9:342-60.

22
~~401~~
402

- Parker M et al: Effect of Amlodipine on Morbidity and Mortality in severe Chronic Heart Failure. New England Journal of Medicine. 1996;335:1107-14.
- Estacio Ro et al: The Effect of Nisoldipine as Compared with Enalapril on Cardiovascular Outcome in Patients with Non-Insulin Dependent Diabetes and Hypertension. New England Journal of Medicine. 1998;338:645-52.
- Schroeder JS and Gao S: Calcium Blockers and Atherosclerosis: Lessons from the Stanford Transplant Coronary Artery Disease/Diltiazem Trial. Canadian Journal of Cardiology. 1995;11(8):710-715.
- Schweizer J et al: Effect of High Dose Verapamil on Restenosis after Peripheral Angioplasty. JACC. 1998;31:1299-1305.

23
484
407



404

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.,

404

Doctor:
Carlos R. Olarte
Apoderado

Oficio N°: 01227

ASUNTO:	Radicación N°	00-29421
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Folios	068

Con fundamento en lo previsto por el artículo 43 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que la oposición presentada por el doctor José Luis Reyes Villamizar, quien actúa como apoderado de las sociedades Tecnoquímicas S.A., y Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A., reúne los requisitos formales exigidos por la ley al momento de su presentación.

En cumplimiento de lo dispuesto en la citada norma, se le concede el término de sesenta (60) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, para que haga valer sus argumentaciones y presente pruebas.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

13 FEB. 2003

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, _____.

202021

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

405

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020/
Bogotá, D.C.,

Doctor
Carlos Olarte
Apoderado

Oficio N° 05813

REFERENCIA	Radicación	00 29421
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Folios	010

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención N° 00 29421, realizado según el artículo 45 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica:

Documentos estudiados:

- . Descripción: folios 4-38
- . Ejemplos: folios 39-46
- . Capítulo reivindicatorio estudiado: 386
- . Observaciones presentadas: folios 334-379 y folios 387-409
- . No se presentó respuesta a las observaciones
- . Se reivindica prioridad presentada en Estados Unidos, el 23.04.99, bajo el número 60/130665 y las 60/145305, 60/151121 y 60/166592 de 23.07.99, 27.08.99 y 19.11.99 respectivamente

Objeto de la invención

Según las reivindicaciones 1 a 7 de la presente solicitud, se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de amlodipina, una cantidad terapéuticamente efectiva de un metabolito de atorvastatina hidroxilado y agentes de formulación terapéuticamente aceptables.

Clasificación internacional de patentes A 61 K 31/185 // 31/13

Análisis a las oposiciones presentadas y a la respuesta a tales oposiciones realizadas por el solicitante

Después de la lectura de los argumentos presentados por el señor José Luis Reyes, se concluye lo siguiente:

Las oposiciones presentadas por el Dr. Reyes se fundamentan en que la composición farmacéutica revelada carece de novedad con base en el documento WO 9911259 y que carece de nivel inventivo basándose en el hecho de que el estado de la técnica más cercano presenta combinaciones de atorvastatina y amlodipina. Finalmente el solicitante adjunta información de la Ficha de novedad terapéutica N°1 de 1998 y de la Revista Médica de Santiago Vol.2, N°8 de Marzo de 1999 en donde se dice que los metabolitos de Atorvastatina presentan una actividad comparable a la suya y que la acción terapéutica no se ve afectada con la administración del uno o del otro y que la hidroxilación en la atorvastatina es lo que permite el origen de metabolitos activos que contribuyen a prolongar la inhibición de HMG-CoA de 14 a 20-30 horas.

El solicitante no respondió a los argumentos presentados.

Teniendo en cuenta lo anterior, en la oposición se demuestra que anterior a la fecha de prioridad reivindicada, el estado de la técnica muestra de manera clara la existencia de combinaciones de atorvastatina-amlodipina, pero no se revela de manera específica combinaciones de metabolitos de atorvastatina-amlodipina; por lo tanto los argumentos con respecto a la falta de novedad no son relevantes. En cuanto a los argumentos de la obviedad de la combinación teniendo en cuenta el estado de la técnica y los artículos citados, se demuestra que con anterioridad a la fecha de prioridad de la solicitud se sabía que los metabolitos de atorvastatina actúan de manera equivalente a ésta y, por lo tanto, son relevantes para demostrar la falta de nivel inventivo de la solicitud en estudio.

En conclusión, las oposiciones presentadas son fundadas en cuanto al nivel inventivo y se tendrán en cuenta para la evaluación de la patentabilidad de la presente solicitud.

Claridad de la solicitud

El art. 30 de la decisión 486 establece que *"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción"*

Teniendo en cuenta lo anterior, las reivindicaciones 1 y 6 se refieren a la misma materia, es decir la reivindicación 6 es una repetición de la 1.

La reivindicación 7 es ambigua puesto que la reivindicación 1 se refiere a una composición y la reivindicación se relaciona con dos composiciones que son administradas al mismo tiempo o de manera separada.

Favor hacer las aclaraciones y correcciones del caso.

Determinación del estado de la técnica:

Consultadas las fuentes de información con que cuenta este despacho, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de prioridad de la presente solicitud - 23.04.99-, relacionados con la materia de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
1	WO 9911259	"Combinaciones terapéuticas que comprenden amlodipina y atorvastatina"	11.03.99
2	US 5385929	"Hidroxifenilamino carbonil pirroles"	31.01.95

Evaluación de los requisitos de patentabilidad:

El artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina establece que:
"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"

En cumplimiento del artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Evaluación del NIVEL INVENTIVO

El art. 18 de la Decisión 486 contempla *"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 publicación WO 991259 se relaciona con combinaciones y composiciones que comprenden amlodipina y atorvastatina. Se revelan sus efectos sinérgicos y su aplicación en el tratamiento de angina de pecho, aterosclerosis y en sujetos que sufren de hipertensión e hiperlipidemia.

La patente US 5285929 describe no solo la atorvastatina sino también que sus hidroximetabolitos son útiles para tratar la aterosclerosis y condiciones de hipercolesterolemia. Este hecho es ratificado por la Ficha de novedad terapéutica N°1 de 1998 y de la Revista Médica de Santiago Vol.2, N°8 de Marzo de 1999 (presentados en la oposición) en donde se dice que los metabolitos de Atorvastatina presentan una actividad comparable a la suya y que la acción terapéutica no se ve afectada con la administración del uno o del otro y que la hidroxilación en la atorvastatina es lo que permite el origen de metabolitos activos que contribuyen a prolongar la inhibición de HMG-CoA de 14 a 20-30 horas.

Teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, el cual es proporcionar composiciones que comprenden amlodipina y un metabolito hidroxilado de atorvastatina, es una derivación evidente del estado de la técnica ya que la combinación de los documentos citados enseñaría a fabricar las composiciones que se pretenden proteger

En conclusión los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
1	WO 9911259	1-7	Nivel Inventivo
2	US 5385929	1-7	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados

a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo 5 del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001

Álix Carmona Céspedes de Vergel
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 14 JUL 2005

CONCEPTO TÉCNICO Número 0990	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202024
--	--

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



409

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : A61K 31/40, 31/44 // (A61K 31/44, 31:40)		A1	(11) International Publication Number: WO 99/11259
			(43) International Publication Date: 11 March 1999 (11.03.99)
(21) International Application Number: PCT/IB96/01225			(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(22) International Filing Date: 11 August 1998 (11.08.98)			
(30) Priority Data: 60/057,275 29 August 1997 (29.08.97) US			
(71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER INC. [US/US]; 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US).			
(72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): BUCH, Jan [DK/US]; Unit 6, 48 Spring Street, Greenwich, CT 06830 (US). SCOTT, Robert, Andrew, Donald [ZA/US]; 302 Riverside Avenue, Riverside, CT 06878 (US).			
(74) Agents: SPIEGEL, Allen, J. et al.; c/o Simpson, Alison, Urquhart-Dykes & Lord, 91 Wimpole Street, London W1M 8AH (GB).			Published With international search report.
(54) Title: THERAPEUTIC COMBINATIONS COMPRISING AMLODIPIN AND ATORVASTATIN			
(57) Abstract			
This invention relates to pharmaceutical combinations of amlodipine or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof and atorvastatin or a pharmaceutically acceptable salt thereof, kits containing such combinations and methods of using such combinations to treat subjects suffering from angina pectoris, atherosclerosis, combined hypertension and hyperlipidemia and to treat subjects presenting with symptoms of cardiac risk, including humans. This invention also relates to additive and synergistic combinations of amlodipine and atorvastatin whereby those synergistic combinations are useful in treating subjects suffering from angina pectoris, atherosclerosis, combined hypertension and hyperlipidemia and those subjects presenting with symptoms of cardiac risk, including humans.			

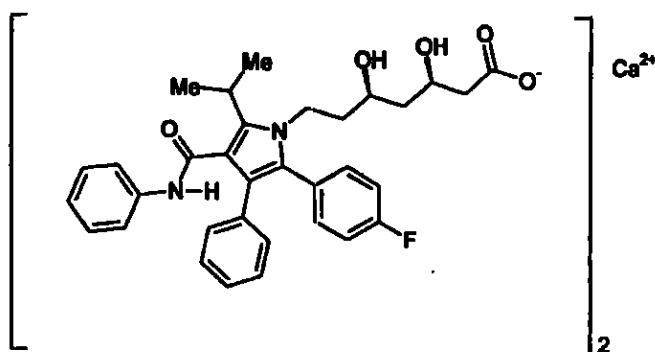
THERAPEUTIC COMBINATIONS COMPRISING AMLODIPIN AND ATORVASTATIN

This invention relates to pharmaceutical combinations of amlodipine and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof and atorvastatin and pharmaceutically acceptable salts thereof, kits containing such combinations and
5 methods of using such combinations to treat subjects suffering from angina pectoris, atherosclerosis, combined hypertension and hyperlipidemia and to treat subjects presenting with symptoms of cardiac risk, including humans. This invention also relates to additive and synergistic combinations of amlodipine and atorvastatin whereby those additive and synergistic combinations are useful in treating subjects
10 suffering from angina pectoris, atherosclerosis, combined hypertension and hyperlipidemia and those subjects presenting with symptoms or signs of cardiac risk, including humans.

BACKGROUND OF THE INVENTION

The conversion of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) to mevalonate is an early and rate-limiting step in the cholesterol biosynthetic pathway.
15 This step is catalyzed by the enzyme HMG-CoA reductase. Statins inhibit HMG-CoA reductase from catalyzing this conversion. As such, statins are collectively potent lipid lowering agents.

Atorvastatin calcium, disclosed in U.S. Patent No. 5,273,995, which is
20 incorporated herein by reference, is currently sold as Lipitor® and has the formula



Atorvastatin calcium is a selective, competitive inhibitor of HMG-CoA. As such,
25 atorvastatin calcium is a potent lipid lowering compound. The free carboxylic acid form of atorvastatin exists predominantly as the lactone of the formula

417
411

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The pharmaceutical compositions of this invention comprise amlodipine or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof and/or atorvastatin or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5 Amlodipine may readily be prepared as described in U.S. Patent No. 4,572,809 which is incorporated herein by reference. Amlodipine besylate, which is currently sold as Norvasc®, may be prepared as described in U.S. Patent No. 4,879,303, which is incorporated herein by reference. Amlodipine and amlodipine besylate are potent and long lasting calcium channel blockers.

10 The expression "pharmaceutically-acceptable acid addition salts" is intended to define but is not limited to such salts as the hydrochloride, hydrobromide, sulfate, hydrogen sulfate, phosphate, hydrogen phosphate, dihydrogenphosphate, acetate, besylate, succinate, citrate, methanesulfonate (mesylate) and p-toluenesulfonate (tosylate) salts.

15 Other acid addition salts of amlodipine may be prepared by reacting the free base form of amlodipine with the appropriate acid. When the salt is of a monobasic acid (e.g., the hydrochloride, the hydrobromide, the p-toluenesulfonate, the acetate), the hydrogen form of a dibasic acid (e.g., the hydrogen sulfate, the succinate) or the dihydrogen form of a tribasic acid (e.g., the dihydrogen phosphate, the citrate), at
20 least one molar equivalent and usually a molar excess of the acid is employed. However when such salts as the sulfate, the hemisuccinate, the hydrogen phosphate or the phosphate are desired, the appropriate and exact chemical equivalents of acid will generally be used. The free base of amlodipine and the acid are usually combined in a co-solvent from which the desired salt precipitates, or can be
25 otherwise isolated by concentration and/or addition of a non-solvent.

Atorvastatin may readily be prepared as described in U.S. Patent No. 4,681,892, which is incorporated herein by reference. The hemicalcium salt of atorvastatin, which is currently sold as Lipitor®, may readily be prepared as described in U.S. Patent No. 5,273,995, which is incorporated herein by reference.

30 The expression "pharmaceutically acceptable salts" includes both pharmaceutically acceptable acid addition salts and pharmaceutically acceptable cationic salts. The expression "pharmaceutically-acceptable cationic salts" is

intended to define but is not limited to such salts as the alkali metal salts, (e.g. sodium and potassium), alkaline earth metal salts (e.g. calcium and magnesium), aluminum salts, ammonium salts, and salts with organic amines such as benzathine (N,N'-dibenzylethylenediamine), choline, diethanolamine, ethylenediamine, 5 meglumine (N-methylglucamine), benethamine (N-benzylphenethylamine), diethylamine, piperazine, tromethamine (2-amino-2-hydroxymethyl-1,3-propanediol) and procaine. The expression "pharmaceutically-acceptable acid addition salts" is intended to define but is not limited to such salts as the hydrochloride, hydrobromide, sulfate, hydrogen sulfate, phosphate, hydrogen phosphate, dihydrogenphosphate, 10 acetate, succinate, citrate, methanesulfonate (mesylate) and p-toluenesulfonate (tosylate) salts.

Other pharmaceutically-acceptable cationic salts of atorvastatin may be readily prepared by reacting the free acid form of atorvastatin with an appropriate base, usually one equivalent, in a co-solvent. Typical bases are sodium hydroxide, 15 sodium methoxide, sodium ethoxide, sodium hydride, potassium methoxide, magnesium hydroxide, calcium hydroxide, benzathine, choline, diethanolamine, piperazine and tromethamine. The salt is isolated by concentration to dryness or by addition of a non-solvent. In many cases, salts are preferably prepared by mixing a solution of the acid with a solution of a different salt of the cation (e.g., sodium or 20 potassium ethylhexanoate, magnesium oleate) and employing a solvent (e.g., ethyl acetate) from which the desired cationic salt precipitates. The salts may also be isolated by concentrating the reaction solution and/or by adding a non-solvent.

The acid addition salts of atorvastatin may be readily prepared by reacting the free base form of atorvastatin with the appropriate acid. When the salt is of a 25 monobasic acid (e.g., the hydrochloride, the hydrobromide, the p-toluenesulfonate, the acetate), the hydrogen form of a dibasic acid (e.g., the hydrogen sulfate, the succinate) or the dihydrogen form of a tribasic acid (e.g., the dihydrogen phosphate, the citrate), at least one molar equivalent and usually a molar excess of the acid is employed. However when such salts as the sulfate, the hemisuccinate, the hydrogen 30 phosphate or the phosphate are desired, the appropriate and exact chemical equivalents of acid will generally be used. The free base and the acid are usually



US005385929A

United States Patent [19]

Bjorge et al.

[11] Patent Number: 5,385,929

[45] Date of Patent: Jan. 31, 1995

[54] [(HYDROXYPHENYLAMINO) CARBONYL] PYRROLES

[75] Inventors: Susan M. Bjorge, Ann Arbor; Ann E. Black, Tecumseh; Bruce D. Roth, Ann Arbor; Thomas Woolf, Dexter, all of Mich.

[73] Assignee: Warner-Lambert Company, Morris Plains, N.J.

[21] Appl. No.: 238,120

[22] Filed: May 4, 1994

[51] Int. Cl.⁶ A61K 31/40; C07D 405/06; C07D 207/327

[52] U.S. Cl. 514/422; 514/423; 548/517; 548/537; 548/426

[58] Field of Search 548/517, 537; 514/422, 514/423

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,681,893 7/1987 Roth 514/422

5,216,174 6/1993 Butler et al. 548/517
5,245,047 9/1993 Butler et al. 548/537 X
5,273,995 12/1993 Roth 514/422
5,280,126 1/1994 Butler et al. 548/517
5,298,627 3/1994 Butler et al. 548/517

OTHER PUBLICATIONS

Pharmaceutical Research (PHRecB) 10(10) S1-S454 (1993) ISSN 0724-8741 "Development and Validation of an Enzyme Inhibition Assay for Quantitation of C1-981 in Human Plasma" Y. Y. Shum et al.

Primary Examiner—Joseph Paul Brust

Attorney, Agent, or Firm—Charles W. Ashbrook

[57] ABSTRACT

2-(4-Fluorophenyl)- β , δ -dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(hydroxyphenylamino)carbonyl]-1H-pyrrole-1-heptanoic acid, and their lactone forms, and salts and solvates thereof, inhibit cholesterol biosynthesis, and thus are useful in treating hypercholesterolemia.

18 Claims, No Drawings

413

[(HYDROXYPHENYLAMINO) CARBONYL]
PYRROLES

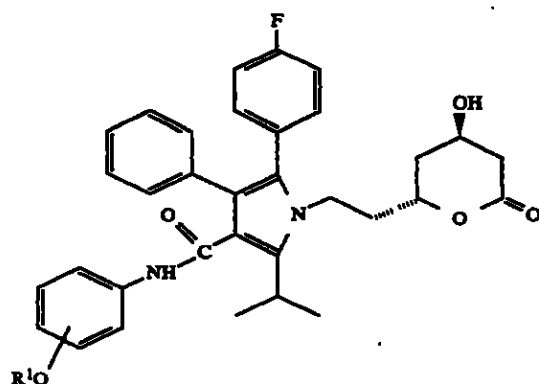
BACKGROUND OF THE INVENTION

The present invention relates to certain hydroxylated derivatives of compounds known to be useful as inhibitors of cholesterol biosynthesis.

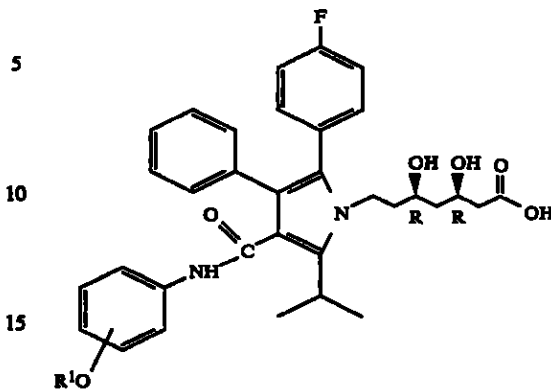
U.S. Pat. No. 4,681,893, which is incorporated herein by reference, discloses compounds which include trans ($\pm$)-5-(4-fluorophenyl)-2-(1-methylethyl)-N, 4-diphenyl-1-[2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl)ethyl]-1H-pyrrole-3-carboxamides, and the corresponding ring-opened acids derived therefrom, and pharmaceutically acceptable salts thereof. One compound from within the group has been found particularly active in inhibiting the biosynthesis of cholesterol, and is thus especially useful in treating atherosclerosis. Specifically, U.S. Pat. No. 5,273,995, which is incorporated herein by reference, describes the optically pure compound, [R-(R*,R*)]-2-(4-fluorophenyl)- β , δ -dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino)carbonyl]-1H-pyrrole-1-heptanoic acid, pharmaceutically acceptable salts thereof, and the corresponding cyclized lactone form, as being particularly active as a hypocholesterolemic agent. We have now discovered that these compounds are metabolized in vivo to certain phenyl hydroxy derivatives, and that such phenyl hydroxy derivatives are also active as inhibitors of the biosynthesis of cholesterol, and thus can be administered directly to mammals for treating conditions of hypercholesterolemia. An object of this invention therefore is to provide new chemical entities, formulations containing the same, and a method for treating subjects suffering from hypercholesterolemia by administering directly a [(hydroxyphenylamino)carbonyl]pyrrole.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides hydroxyphenyl compounds of Formula I



and the open chain acid form of Formula II



where R¹ is hydrogen or a hydroxy protecting group, and the pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof. The salts and solvates are prepared as described in U.S. Pat. No. 4,681,893. The invention additionally provides pharmaceutical formulations comprising the lactone of Formula I, or the heptanoic acid form of Formula II, and its pharmaceutically acceptable salts and solvates, together with a pharmaceutically acceptable carrier. Further, the invention provides a method of treating mammals suffering from conditions of hypercholesterolemia by administering a pharmaceutical formulation of the invention.

The compounds of the invention can be prepared by any of several alternative methods. For example, a suitably substituted N-acyl-N-alkyl amino acid can be reacted with a substituted hydroxyphenyl acetylenic compound in accordance with the general process described in U.S. Pat. No. 4,681,893 to give a pyrrole which bears a hydroxyphenyl (or protected hydroxyphenyl) substituent. The reaction is depicted by the following scheme

