Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE COMERCIO
Radicacion : 00048079 00000001 Folios: 47
Fecha (AMD): 2002-06-25 14:16:14
Tramite : 002 PATENTES D : REGISTRO/ ADV OPOSICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE OPOSICION
2000-12

1 **OPOSICION A:**

- ☒ Patente de Invención
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad
- ☐ Diseño Industrial
- ☐ Esquema de Trazado para Circuitos Integrados
- ☐ Marcas de Productos o Servicios
- ☐ Marca Colectiva
- ☐ Marca de Certificación
- ☐ Lema Comercial

2 **SOLICITUD PUBLICADA**

Número del expediente: 00 048 079
Solicitante: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
Apoderado: EMILIO FERRERO

Título de la nueva creación o denominación del signo: "COMBINACIÓN DE INHIBIDORES MTP E INHIBIDORES DE HMG-CoA REDUCTASA Y SU USO EN MEDICAMENTOS"

Gaceta: 514 de 22/03/2002, Página 228 – Número de Publicación 66

3 **OPOSICION PRESENTADA POR:**

OPOSITOR	Nombre: **(1)Tecnoquímicas S.A.** / **(2) Lafrancol S.A.** / Dirección: **(1) Calle 23 No. 7-39** **(2) Diag. 107 No. 36-45** Teléfono: **(1) (092) 882.55.55** **(2) 622.04.66** Fax: **(1) (092) 883.88.59** **(2) 236.55.34** Domicilio: **(1) Cali (2) Bogotá, D.C.**	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☒ C.E. ☐ Otro ☐ Número: **(1) 890 300 466-5** **(2) 890 301 463 -8**
REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: **José Luis Reyes Villamizar** Dirección: **Cra. 17 No. 88-23, Of. 205** Teléfono: **621.26.31** E-mail: **jlreyesv@colomsat.net.co** Fax: **621.25.42** Domicilio: **Bogotá, D.C.**	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: **79'152.473 de Usaquén** **TP 44655**

4 **FUNDAMENTOS DE LA OPOSICION:**

Causal: Incumplimiento de los requisitos de patentabilidad (Titulo II, Capítulo I, Decisión 486 de 2000). Se violan los Arts. 14 (las patentes de invención deben ser nuevas, tener nivel inventivo y no ser suceptibles de aplicación industrial), 16-18 (una invención se considera nueva cuando no es obvia ni se deriva de manera evidente del estado de la técnica) y 20-21 (los productos o procedimientos ya patentados, comprendidos en el estado de la técnica, no pueden ser objeto de nueva patente, por el hecho de atribuirse un uso distinto).

Justificación: La composición farmacéutica propuesta en la presente solicitud, comprende inhibidores de HMG-CoA reductasa e inhibidores de MTP para el tratamiento de enfermedades del sistema cardiocirculatorio. Todos estos componentes han sido publicados antes de la fecha de prioridad y la combinación de los mismos es obvia y se deriva de manera evidente del estado de la técnica. Se pretende el patentamiento de un segundo uso lo cual riñe con lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000, que limita el otorgamiento de patente a los **productos y procedimientos** que cumplan, además, con los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial.

5 **Comprobante de pago No.** 0134274 (Oposición) **Fecha** JUNIO - 21 - 2002
0134234 (Prórroga) Fecha JUNIO 21 - 2002

6 **Anexos:**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Pruebas de los fundamentos de la oposición
- ☐ Documentos que acrediten el legítimo interés, si fuere el caso
- ☒ Certificado de existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas
- ☒ Copia de la oposición para el traslado al solicitante.

7

NOMBRE: JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

FIRMA: _____

347

370

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

REF: **Expediente 00-048-079**

TÍTULO SOLICITADO: **"COMBINACIÓN DE INHIBIDORES DE MTP E INHIBIDORES DE HMG-COA REDUCTASA Y SU USO EN MEDICAMENTOS"**

SOLICITANTE: **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT**

APODERADO: **Emilio Ferrero**

TRÁMITE: **Presentación 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, muy respetuosamente me permito formular la siguiente

I. PETICIÓN

Negar el beneficio patentario a la solicitud contenida en el expediente 00-048-079, por no cumplir con lo dispuesto por los artículos 14, 16, 18, 20 y 21 de la Decisión 486, con base en los fundamentos que me permito exponer a continuación.

II. FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN

2.2 La solicitud carece de Nivel Inventivo

El método para el tratamiento de la ateroescleroris con un inhibidor MTP e inhibidores de HMG- CoA reductasa, se deriva de manera evidente del estado de la técnica, y es obvio para una persona versada en la materia, en especial por obra de la publicación de tres

anterioridades categoría "Y"citadas por la Oficina Europea de Patentes publicada bajo el número WO 98/31366.

Aunque la presente solicitud menciona dicha publicación reportada por la Oficina Europea diciendo que la estructura química de la invención es distinta de aquella mencionada en el reporte WO 98/31366, es claro que los componentes –inhibidores de MTP- son distintos pero actúan de la misma forma para el tratamiento de la ateroesclerosis y de enfermedades coronarias, entre otras.

Es necesario notar que las anterioridades que se mencionan a continuación han sido calificadas por la EPO como categoría "Y", esto es, como documentos de particular relevancia para considerar que la invención solicitada no implica nivel inventivo, cuando tales documentos son combinados con otro u otros de la misma categoría, siendo tal combinación obvia para una persona versada en la materia.

Vista la calificación de las anterioridades en cuestión, es del caso mencionarlas como sigue:

- US 4,346,227 del 24 de agosto de 1982
- US 3,674,836 del 4 de julio de 1972
- EPO 0 643 057 A del 15 de marzo de 1995

2.2. Imposibilidad de patentar un uso como tal

Las reivindicaciones 1 a 7 de la presente solicitud pretenden obtener privilegio sobre **el USO** de principios activos comprendidos en el estado de la técnica, pretensión que riñe con lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000, que limita el otorgamiento de patente a los **PRODUCTOS Y PROCEDIMIENTOS** que cumplan, además, con los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial.

Es del caso recordar en este punto que en el proceso de discusión y aprobación de la Decisión mencionada, en el cual tuvo un determinante papel esa entidad, se acordó dar cumplimiento pleno a lo dispuesto en el artículo 27.1 de ADPIC, en el sentido de admitir el privilegio de patente sólo para los **PRODUCTOS Y PROCEDIMIENTOS** que cumplan las previsiones anotadas. Lo anterior es útil para demostrar que la clara y reiterada posición de la SIC frente a este tema se ha fundamentado en el espíritu y la letra de la Decisión Andina 486 y del Acuerdo TRIPS, sin que existan en este caso argumentos para modificar su hasta ahora cumplida aplicación.

Volviendo al caso de las reivindicaciones 1 a 7, es claro que el solicitante pretende obtener privilegio sobre el USO, COMO TAL, DE PRINCIPIOS ACTIVOS CONOCIDOS. Como se dijo, la sola pretensión de obtener privilegio sobre el uso hace que dichas cláusulas sean, de plano, inaceptables.

349

372

En efecto, el uso pretendido versa sobre una combinación de al menos un inhibidor de MTP como componente A y de un inhibidor de HMG-CoA reductasa como componente B. Pese a que las reivindicaciones 8 a 11 revelan un medicamento y un proceso para obtenerlo, esta designación no modifica en la práctica la pretensión – y el efecto - de restringir el empleo de los principios activos que conforman el pretendido medicamento y que son el material de partida –junto con coadyuvantes – para el proceso en cuestión.

Esta pretensión no convierte la materia reivindicada en un producto ni en un proceso, en la medida en que la preparación – o proceso - de la formulación pretendida está caracterizada – **O MEJOR, ES** - el simple uso de los principios activos en cuestión, mientras que el producto que se obtendría de tal proceso **ES**, ni más ni menos, cada una de las sustancias activas que le sirven como material de partida, con la presencia de coadyuvantes comunes. En este sentido llamo la atención a lo dicho en la página 97 (folio 98) de la solicitud, donde se admite que "las formas de administración sólidas por vía oral aquí citadas se preparan según los procedimientos estándares generales". Lo propio se dice respecto de las formulaciones líquidas en la página 98 (folio 99) de la solicitud.

El empleo de principios activos tal cual son conocidos, sin revelar ni proponer modificación alguna sobre los mismos, diferente de su empleo combinado, al cual nos referiremos adelante, supone que el uso pretendido, al igual que la aplicación del mismo en un producto o en un procedimiento carece de nivel inventivo.

Nótese cómo el medicamento revelado ES un inhibidor de MTP de fórmula general A1 y ES un inhibidor de HMG-CoA reductasa seleccionado, sin que exista presencia de elementos diversos que hagan novedoso el medicamento o actúen como agente potenciador del pretendido efecto sinérgico de la combinación.

2.3. Carencia de Nivel Inventivo del medicamento y el procedimiento revelados

Ahora bien, si en gracia de discusión el ordenamiento jurídico aceptara el patentamiento de usos como tales, estos deberían ser, NECESARIAMENTE, NOVEDOSOS, INVENTIVOS E INDUSTRIALMENTE APLICABLES. Estos requisitos esenciales tampoco se cumplen en este caso, como ahora se demostrará.

La presente solicitud reivindica el uso de una combinación de al menos un inhibidor de MTP seleccionado como componente A, y un inhibidor de HMG-CoA reductasa como componente B, para la lucha contra enfermedades del sistema cardio-circulatorio, a medicamentos que contienen esta combinación y a su obtención.

La composición propuesta carece por completo de nivel inventivo, considerando el conocimiento individual, y aún combinado en diversas composiciones farmacéuticas, de todos y cada uno de los componentes descritos. El propio solicitante así lo admite en la memoria descriptiva de la solicitud cuando afirma que "los compuestos del componente A se describen ya como inhibidores de la secreción a la ApoB en las publicaciones: EP 0705831 (compuestos equivalentes a la fórmula general A), EP 0779279 (compuestos equivalentes a la fórmula general A2), EP 0779276 (compuestos equivalentes a la fórmula general A3), EP 0802198 (compuestos equivalentes a la fórmula general A4) y EP 0799828 (compuestos equivalentes a la fórmula general A5)". De igual manera, algunos inhibidores MTP se revelan en las patentes americanas US 5,595,872, US 5,739,135, US 5,712,279 y US 5,760,246 que aunque no corresponden con las estructuras reveladas en la presente solicitud, si se les atribuyen las mismas propiedades farmacéuticas.

Es del caso anotar que todas las publicaciones citadas son anteriores a la fecha de prioridad de la presente solicitud. Su cita, más que servir como definición del arte anterior, permite a una persona versada en la materia conocer no sólo las características, propiedades y aplicación terapéutica de los inhibidores MTP en cuestión, sino derivar la posibilidad de aplicarlos en la preparación de medicamentos, con o sin la presencia de otros agentes activos.

Ahora bien, en lo que se refiere al componente B, caracterizado por el empleo de un inhibidor de HMG-CoA reductasa que no determina como tal en las reivindicaciones, es oportuno hacer notar que tales inhibidores se han denominado *estatinas* o *vastatinas*, y son los fármacos más eficaces y disponibles que reducen las concentraciones de lipoproteínas de baja densidad (LDL) de 25 a 45% con pocos efectos adversos. El tratamiento con estatinas cambia la composición de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lo que origina un incremento independiente de la eliminación directa de éstas últimas de plasma, lo cual contribuye al decremento de la producción de LDL[1].

"Las estatinas o vastatinas representan un grupo de fármacos que actúa inhibiendo la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG CoA) reductasa, con el efecto de reducir los niveles plasmáticos de colesterol total, del LDL y de triglicéridos, incrementando los de HDL. Atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina y simvastatina son los representantes de este grupo de fármacos, y únicamente variaciones farmacocinéticas y diversos grados de disminución porcentual del colesterol los diferencian. Todos ellos han demostrado su efectividad en el tratamiento de las dislipemias.[2]"

Visto como queda el amplio conocimiento de la familia de principios activos cuyo uso combinado pretende atribuirse el solicitante, es oportuno hacer notar que el inhibidor

[1] Goodman y Gilman "Las bases de la farmacología". 1996. p 945-951.
[2] Tomado del sitio *web* http://www.canalsalud.com

preferido en la solicitud – Cerivastatina - está incluido en el estado de la técnica con anterioridad a la fecha de prioridad de la solicitud en curso, por obra de la publicación de los documentos EP 325,130 de 1989, equivalente e la patente US 5,006, 530 de 1991. Pese a que el principio activo en cuestión fue patentado al mismo solicitante (Bayer), es claro que el mismo carece de protección per se en Colombia, y que en esa medida no es aceptable restringir su empleo, aún combinado, en formulaciones farmacéuticas.

Se ha demostrado de qué manera los principios activos cuyo uso exclusivo pretende la solicitud pertenecen al estado de la técnica. Es necesario revisar ahora si su combinación y el pretendido efecto sinérgico de su empleo combinado en medicamentos tienen nivel inventivo.

Nótese cómo las dos clases de agentes activos cuyo uso combinado se pretende tiene igual efecto terapéutico: servir como reductores del nivel de lípidos. Este simple hecho, que permite presumir su compatibilidad, sumado a la publicación de documentos que revelan combinaciones de inhibidores de MTP e inhibidores de HMG-CoA reductasa y describen el posible efecto sinérgico de dicha combinación -documentos PCT/WO 98/31366 y PCT/WO 98/03069 que cita el solicitante, anteriores a la fecha de prioridad de la presente solicitud -, permitirían a una persona versada en la materia, con base en dichas anterioridades, derivar la posibilidad de combinar los inhibidores en cuestión en preparaciones farmacéuticas. En este mismo sentido hago notar que aún si la solicitud en curso revelara ciertos inhibidores MTP cuyo uso **combinado** con inhibidores de HMG-CoA reductasa no hubiese sido revelado textualmente, este hecho no supondría el cumplimiento del requisito calificado de novedad que se predica de las solicitudes de patente farmacéuticas.

En efecto, es oportuno recordar que la "Novedad" en materia de patentes químicas y farmacéuticas no sólo está dada por la no-comprensión textual en el estado de la técnica, sino que supone evaluar, en forma concomitante, el cumplimiento del requisito de Nivel Inventivo. En efecto, "Si bien en el resto de los sectores técnicos ésta es la exigencia -la novedad- que debe cumplir la invención para seguir adelante en el examen de patentabilidad, no ocurre lo mismo en el sector químico farmacéutico. En este sector lo verdaderamente importante es que esa sustancia comprendida o no en el estado de la técnica tenga una utilidad que no esté comprendida en el estado de la técnica (novedad) ni resulte de una manera evidente del estado de la técnica (actividad inventiva)[3]."

Por lo expuesto solicito que la evaluación de los requisitos en cuestión no se limite a buscar revelaciones textuales, sino que determine si para una persona versada en la materia sería obvio derivar la combinación pretendida de las anterioridades conocidas.

---

[3] El Nuevo Marco Legal de las Patentes Químicas y Farmacéuticas, Manuel Lobato García-Mijan. Ed. Civitas, Madrid, 1994. Página 116.

352

375

2.4. Predecibilidad del eventual efecto sinérgico de la combinación.

Sea lo primero insistir en el hecho de que los compuestos A y B que integran el uso, el medicamento y el proceso que se reivindican son compatibles y eficaces cuando se usan combinadamente, según lo expone el solicitante en la página 94 (folio 95) de la memoria. De igual manera es oportuno hacer notar que dichos compuestos pueden administrarse separada o combinadamente. En lo que se refiere al eventual patentamiento de la administración separada de principios activos conocidos, es claro que tal concesión equivaldría a admitir patente para métodos terapéuticos o de profilaxis, excluidos de tal posibilidad por la Decisión 486.

Ahora bien, en lo que se refiere al uso combinado de tales principios en una composición para administración oral, es apropiado señalar que por obra de la compatibilidad de los mismos, es predecible para una persona versada en la materia derivar la posibilidad de realizar formulaciones combinadas como las propuestas.

En igual sentido, en lo que se refiere al posible efecto sinérgico dado por combinar principios activos compatibles, es oportuno señalar que esta es una práctica ampliamente empleada en la industria, orientada a obtener, mediante la administración combinada, un resultado mayor al que produciría la suma del efecto de cada uno de los componentes individualmente considerado.

En farmacología y en la industria farmacéutica son muy comunes y conocidas las combinaciones de varios fármacos, entre ellos, y a manera de ejemplo pueden citarse las formulaciones de TRIMETROPIM-SULFAMETOXAZOL (para el tratamiento de infecciones crónicas del tracto urinario); de ISONIACIDA-PIRIDOXINA (para el tratamiento de la tuberculosis); de ERGOTAMINA-CAFEÍNA (para el tratamiento de la migraña); ACETAMINOFEN- PSEUDOEFEDRINA-CLORFENIRAMINA (para el tratamiento de los síntomas del resfriado común), entre muchos otros fármacos combinados disponibles en el mercado.[4] Esto para no insistir en la existencia de combinaciones de inhibidores de MTP e inhibidores de HMG-CoA reductasa que el propio solicitante admite.

No obstante lo anterior, se hace notar que la combinación de un inhibidor de MTP con un inhibidor de HMG-CoA reductasa tiene la misma finalidad que en los casos expuestos, esto es, hacer que el efecto contra enfermedades cardio-circulatorias pueda ser mayor que aquel que se obtendría mediante la administración individual de los componentes. Para el caso en cuestión no sólo son conocidos tales componentes, sino que es absolutamente predecible la posibilidad de su combinación y la obtención del efecto sinérgico pretendido.

---

[4] Korolkovas Andrejus. "Essentials of Medicinal Chemistry". A Wiley Interscience publication. New York. 1988. pp 24-25.

El despacho debería considerar, además del conocimiento individual de los componentes de la combinación farmacéutica pretendida, la predecibilidad del efecto combinado por obra de la identidad de funciones y la compatibilidad de sus mecanismos de acción. Una persona versada en la materia, conociendo los componentes en cuestión, sus características, propiedades, mecanismos de acción y aplicación terapéutica, puede derivar de ese conocimiento la posibilidad de realizar la combinación pretendida, y el eventual efecto sinérgico de dicha combinación, razón por la cual la caracterización que nos ocupa carece de nivel inventivo.

La SIC ha acogido esta tesis en ocasiones anteriores, en especial en la resolución 13863 de 2000-06-30, "Por la cual se resuelve un recurso", en la cual puede leerse, a propósito de una combinación de un inhibidor de glucosidasa y/o amilasa y un inhibidor de lipasa" que "(...) por ejemplo, si se hiciera la combinación de un analgésico y un antibiótico y se encontrara un evidente aumento bien fuera del efecto analgésico o del antibiótico, o si uno de los dos componentes no fuera conocido por una actividad farmacológica y en asocio con otro que si la tuviera potenciara su actividad, entonces la combinación sí tendría nivel inventivo porque estaríamos frente a un efecto inesperado y no evidente. Pero como el efecto esperado de cada uno de los compuestos de esta combinación es el de la inhibición del metabolismo de los carbohidratos y los lípidos y la consecuencia de esta es la disminución del peso corporal, era de esperarse el aumento de este efecto final, por lo tanto dicha combinación carece de nivel inventivo."

2.5. Predecibilidad del eventual efecto de la combinación en materia de liberación de la sustancia activa

Sostiene el solicitante que mediante la combinación de los compuestos A y B, y de la modificación de la composición o funcionalidad puede controlarse la liberación de la sustancia activa. Aunque esta afirmación no se refleja en las reivindicaciones, es oportuno llamar la atención al conocimiento y empleo extendido de diversos métodos de liberación modificada de principios activos.

Aunque esta afirmación no merecería mayor demostración, es del caso anotar que la Farmacia Práctica de Remington[5] señala que "el concepto de liberación sostenida fue desarrollado para eliminar la necesidad de un régimen de dosis múltiples, particularmente para aquellos principios activos que requieren mantener razonablemente constante la concentración en la sangre en períodos prolongados de tiempo." La misma obra revela las técnicas y auxiliares habitualmente empleados en esta clase de formulaciones.

---

[5] Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, Philadelphia PA, USA, 2000, Páginas 897 y 898. La misma referencia aparece en versiones anteriores de la obra. Nótese, además, la cita de referencias bibliográficas que dan cuenta de esta técnica con anterioridad a la fecha de prioridad de la solicitud.

3. EN CONCLUSIÓN:

- El uso de un inhibidor de MTP y un inhibidor de HMG-CoA reductasa para el tratamiento de enfermedades del sistema cardiocirculatorio, carece de nivel inventivo porque los inhibidores mencionados y el empleo combinado de los mismos, pertenece al estado de la técnica.
- Las combinaciones de inhibidores de MTP con otros compuestos reductores del nivel de colesterol, son conocidas, por lo que es obvio para una persona versada en la materia, conociendo los componentes en cuestión, sus características, propiedades, mecanismos de acción y aplicación terapéutica, derivar de ese conocimiento la posibilidad de realizar la combinación pretendida, y el eventual efecto sinérgico de dicha combinación; razón por la cual la caracterización que nos ocupa carece de nivel inventivo.

III. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Invoco como fundamentos de derecho de esta oposición el Capítulo I, artículos 14 a 21 (Requisitos de Patentabilidad) y el artículo 42 (Oposiciones) de la Decisión 486 de 2000.

IV. SOLICITUD DE PLAZO EXTRA PARA SUSTENTAR LA OPOSICIÓN

En Desarrollo de lo dispuesto por el artículo 42, inciso 2° de la Decisión 486, solicito comedidamente a su Despacho el plazo adicional de 2 meses para sustentar la presente oposición. Para los anteriores efectos, me permito anexar la constancia de pago correspondiente a esta solicitud.

V. PRUEBAS

Ruego que se tengan como tales las siguientes, sin perjuicio de aquellas que puedan presentarse al vencimiento de la prórroga solicitada y de aquellas que el Despacho considere oficiosamente, las siguientes:

5.1. Copia de la monografía 10369 (Cerivastatina), tomada del Merck Index, Edición digital, 1999.

5.2. Copia de la monografía 897 (Atorvastatina), tomada del Merck Index, Edición digital, 1999.

5.3. Copia de la monografía 4250 (Fluvastatina), tomada del Merck Index, Edición digital, 1999.

5.4. Copia del artículo "Essential of Medicinal Chemistry"; KOROLKOVA, Andrejus- A Wiley Interscience publication, New York, 1988, p. 24-25.

5.5. Copia frontal y del reporte de búsqueda internacional de la patente WO 98/31366 (enero 17 de 1997)

5.6. Copia frontal de la patente americana US 5,739,135 (junio 6 de 1995)

VI. ANEXOS

Para efectos del trámite correspondiente, me permito anexar al presente escrito los siguientes anexos

1. Certificados de existencia y representación legal de Tecnoquímicas S.A. y Lafrancol S.A.
2. Poderes para actuar.
3. Constancia de pago de las tasas de tramitación de oposición.
4. Constancia de pago para sustentar la solicitud de prórroga a que se refiere el artículo 42, inciso 2° de la Decisión 486.
5. Copia para correr traslado al solicitante.
6. Las mencionadas en el acápite de pruebas.

VII. NOTIFICACIONES

El suscrito recibirá notificaciones en la secretaría de su Despacho o en mi oficina localizada en la Carrera 17 No. 88-23, Oficina 205, Fax (1) 621.25.42 de esta ciudad. TECNOQUÍMICAS S.A. las recibirá en la secretaría de su Despacho o en su sede localizada en la Calle 23 # 7-39, de la ciudad de Cali; LABORATORIOS LAFRANCOL S.A. las recibirá en sus oficinas localizadas en la Diagonal 107 No 36-45 de Bogotá.

Señor Superintendente,

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. No. 79.152.473 (Usaquén)

T.P. No. 44655 del C. S. J.

10
356

379

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO.
E. S. D.

Ref. EXPEDIENTE 00 048 079
TÍTULO SOLICITADO: COMBINACIÓN DE INHIBIDORES MTP E INHIBIDORES DE HMG- COA REDUCTASA Y SU USO EN MEDICAMENTOS.
SOLICITANTE: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
APODERADO: EMILIO FERRERO
TRÁMITE: PRESENTACIÓN DE OPOSICIÓN

Juan María Rendón, mayor de edad, identificado como aparece al pie de la firma, obrando en nombre y representación legal de la sociedad **Lafrancol S.A.,** con domicilio en Bogotá, por este escrito confiero poder especial, amplio y suficiente al doctor **JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR**, mayor de edad, identificado como aparece al pie de su firma, residente en Bogotá, abogado, portador de la T.P. 44655 del C.S.J., para que en nombre y representación de la sociedad que represento, presente oposición contra la solicitud de patente de la referencia.

Mi apoderado queda ampliamente facultado para ejercer las facultades conferidas por el artículo 70 del C.P.C., y en especial para recibir, desistir, conciliar, transigir, sustituir, reasumir, presentar recursos, así como para realizar todas las demás gestiones inherentes al presente mandato.

Por lo anterior, ruego reconocer personería a mi apoderado.

Señor Superintendente,

JUAN MARÍA RENDÓN GUTIÉRREZ
C.C. 17.125.100 de Bogotá
C.C.

Acepto,

JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR
C.C. No. 79'152.473 de Usaquén
T P. No. 44655 del C. S. J.

PRESENTACION PERSONAL
ANTE LA NOTARIA 33 DE BOGOTA

El Anterior Documento fué presentado
Por Juan Alarcon Gutierrez
Ejecutor. 19123100
BOG

18 JUN. 2002

~~380~~ CCC 67871

249831 PAGINA 01
FECHA: 15 DE NOVIEMBRE DE 2001 HORA: 15:15:05:49 0020534419

REPUBLICA DE COLOMBIA

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION

EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO DE CALI

C E R T I F I C A :

NOMBRE:
LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.

AFILIADO

DOMICILIO: CALI VALLE

DIRECCION COMERCIAL: CR. 1 No. 46 84

DIRECCION NOTIFICACION JUDICIAL: CR. 1 No. 46 84

CIUDAD: CALI

MATRICULA NRO: 005233-04

AUTENTICACION DE COPIA DE ORIGINAL
Como Notario 25 (E) del Circulo de Santafé de Bogotá CERTIFICO que, previo el cotejo respectivo, la presente copia coincide exactamente con el original tenido a la vista.
25 JUN 2002
PEDRO LEON CAMARGAS SANTOYA
NOTARIO 25 (E)

C E R T I F I C A :

NIT No. 890,301,463 -8

C E R T I F I C A :

CONSTITUCION: POR ESCRITURA NRO. 1434 DEL 29 DE SEPTIEMBRE DEL ANO 1958, NOTARIA CUARTA DE CALI
INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 02 DE OCTUBRE DEL ANO 1958 BAJO EL NRO. 18319 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD DENOMINADA:
LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.

C E R T I F I C A :

REFORMAS:

ESCRITURA No.	FECHA	NOTARIA	FECHA	No.INS	LIBRO
1104	30-06-1959	04 CALI	07-07-1959	19467	
2309	26-12-1959	04 CALI	29-12-1959	20089	
1725	24-07-1962	04 CALI	26-07-1962	24528	
1824	31-07-1963	04 CALI	14-08-1963	26360	
2422	25-10-1963	04 CALI	28-10-1963	26717	

1720	16-09-1964 04 CALI	22-09-1964 28406	
101	31-01-1966 04 CALI	01-02-1966 31039	
552	21-03-1968 04 CALI	01-04-1968 35711	
4964	12-12-1972 04 CALI	16-01-1973 02975	IX
1956	30-05-1973 04 CALI	13-06-1973 04337	IX
4964	12-12-1972 04 CALI	28-11-1973 05994	IX
5579	12-11-1973 04 CALI	28-11-1973 05995	IX
4406	30-09-1974 04 CALI	28-11-1974 10887	IX
192	03-02-1978 04 CALI	14-02-1978 25355	IX
3479	07-09-1979 04 CALI	19-09-1979 34204	IX
4274	12-12-1984 09 CALI	19-12-1984 73088	IX
1155	21-05-1985 07 CALI	03-06-1985 76917	IX
1553	20-06-1986 07 CALI	08-07-1986 85997	IX
1458	09-06-1987 07 CALI	24-12-1987 03508	IX
7222	14-12-1988 03 CALI	19-12-1988 13847	IX
4530	04-09-1989 03 CALI	07-09-1989 21508	IX
3865	02-08-1990 03 CALI	13-08-1990 31708	IX
8305	13-12-1995 03 CALI	23-01-1996 00557	IX
4559	16-11-1999 03 CALI	26-11-1999 07911	IX

C E R T I F I C A :

VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA Y SU DURACION ES HASTA EL 29 DE SEPTIEMBRE DEL ANO 2057

C E R T I F I C A :

OBJETO SOCIAL. SE OCUPA EN: A) FABRICACION, DISTRIBUCION Y VENTA EN EL TERRITORIO DE LA REPUBLICA DE COLOMBIA O EN EL EXTRANJERO DE CUALESQUIERA TIPOS DE VACUNAS, PRODUCTOS QUIMICOS, FARMACEUTICOS Y FISOLOGICOS, REACTIVOS, ANTIBIOTICOS PARA USO HUMANO Y VETERINARIO, PRODUCTOS DIETETICOS, COLORANTES DE PERFUMERIA Y AFINES. B) LA REPRESENTACION DE CASAS FABRICANTES NACIONALES O EXTRANJERAS DE ESTOS MISMOS PRODUCTOS. C) FABRICACION, IMPORTACION, DISTRIBUCION Y VENTA DE CUALESQUIERA TIPOS DE PRODUCTOS VETERINARIOS. D) LA REALIZACION DE TODOS LOS ACTOS, CONTRATOS, CONVENIOS, DIRECTAMENTE RELACIONADOS CON LOS FINES ANTES INDICADOS. EN DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL PODRA LA SOCIEDAD ADQUIRIR Y VENDER BIENES RAICES Y MUEBLES, DARLOS Y TOMARLOS EN ARRENDAMIENTO, GARANTIZAR CON HIPOTECA SOBRE LOS BIENES RAICES O CON PRENDA SOBRE LOS BIENES MUEBLES, OBLIGACIONES A CARGO DE LA SOCIEDAD; DAR Y RECIBIR A MUTUO COMERCIAL DINERO Y CELEBRAR LOS CONTRATOS COMERCIALES DE CAMBIO EN TODAS SUS MANIFESTACIONES, FUNDAR EMPRESAS QUE TENGAN LA MISMA FINALIDAD SOCIAL O ASOCIARSE CON ELLAS.

C E R T I F I C A :

C E R T I F I C A :

ORGANOS DE DIRECCION Y ADMINISTRACION: 1) ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS; 2) JUNTA DIRECTIVA; 3) GERENCIA GENERAL. TAMBIEN TENDRA UN REVISOR FISCAL.
ADMINISTRACION: LA ADMINISTRACION INMEDIATA DE LA SOCIEDAD, SU REPRESENTACION LEGAL Y LA GESTION DE LOS NEGOCIOS SOCIALES ESTARAN A CARGO DE UN GERENTE, DESIGNADO POR LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS.

PARAGRAFO PRIMERO. SUPLENTES: EL GERENTE TENDRA TRES SUPLENTES, PRIMERO, SEGUNDO Y TERCERO QUE LO REEMPLAZARAN EN LOS CASOS DE FALTA TEMPORAL Y EN LAS ABSOLUTAS, MIENTRAS SE PROVEE EL CARGO.

PARAGRAFO SEGUNDO. FALTA ABSOLUTA: ENTIENDESE POR FALTA ABSOLUTA DEL GERENTE, SU MUERTE, SU RENUNCIA ACEPTADA, SU SEPARACION DEL PUESTO SIN LICENCIA Y POR MAS DE TREINTA (30) DIAS.

PARAGRAFO: EL TERCER SUPLENTE DEL GERENTE GENERAL Y REPRESENTANTE LEGAL ESTARA LIMITADO EN SUS FUNCIONES A: COMPROMETER LOS NEGOCIOS SOCIALES EN CUANTIA NO SUPERIOR A SETECIENTOS MILLONES DE PESOS MCTE. COLOMBIANA ($700.000.000.00), CELEBRAR CONTRATOS COMERCIALES DE COMPRAVENTA EN GENERAL YA SEA CON LA NACION (MINISTERIOS Y DEPARTAMENTOS ADMINISTRATIVOS), ENTIDADES DESCENTRALIZADAS ESTABLECIMIENTOS PUBLICOS, EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL ESTADO. SOCIEDADES DE ECONOMIA MIXTA). EMPRESAS SOCIALES CIVILES Y COMERCIALES, CUALQUIERA QUE SEA SU NATURALEZA Y EN CUANTIA NO SUPERIOR A SETECIENTOS MILLONES DE PESOS MCTE. COLOMBIANA ($700.000.000.00), CON FACULTADES PARA EXIGIR O SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS Y GARANTIAS NECESARIOS.

FUNCIONES DEL GERENTE: A) ... B) EJECUTAR Y HACER CUMPLIR LOS ACUERDOS Y DECISIONES DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS Y DE LA JUNTA DIRECTIVA Y HACER USO DE LA RAZON SOCIAL. C) REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD CONFORME A LA LEY ANTE TODAS LAS AUTORIDADES CIVILES, JUDICIALES, MILITARES, SANITARIAS, DE POLICIA, ADUANALES, POSTALES, ETC. G) LLEVAR A CABO LA GESTION COMERCIAL Y FINANCIERA. H) TENDRA LA PLENA RESPONSABILIDAD DE LA ACCION ADMINISTRATIVA, LA COORDINACION Y LA SUPERVISION GENERAL DE LA SOCIEDAD, LAS CUALES CUMPLIRA CON ARREGLO A LAS NORMAS DE LOS ESTATUTOS.
EN EL EJERCICIO DE SUS FUNCIONES, EL GERENTE PUEDE: 1.- COMPARECER EN LOS JUICIOS, TRANSIGIR Y COMPROMETER LOS NEGOCIOS SOCIALES DE CUALQUIERA NATURALEZA QUE FUEREN, INTERPONER TODO GENERO DE RECURSOS Y CONSTITUIR APODERADOS QUE LO REPRESENTEN JUDICIAL O EXTRAJUDICIALMENTE. 2.- ENAJENAR A CUALQUIER TITULO Y COMPRAR BIENES MUEBLES, CELEBRAR CONTRATOS COMERCIALES DE

COMPRA Y VENTA EN GENERAL YA SEA CON LA NACION (MINISTERIOS Y DEPARTAMENTOS ADMINISTRATIVOS), ENTIDADES DESCENTRALIZADAS (ESTABLECIMIENTOS PUBLICOS), EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL ESTADO, SOCIEDADES DE ECONOMIA MIXTA), EMPRESAS O SOCIEDADES CIVILES Y COMERCIALES CUALQUIERA QUE SEA SU NATURALEZA Y SU CUANTIA, CON AMPLIAS FACULTADES QUE EXIGIR O SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS, Y GARANTIAS NECESARIAS. CONTRATAR PRESTAMOS CUALQUIERA QUE SEA SU CUANTIA, CELEBRAR EL CONTRATO COMERCIAL DE MUTUO EN TODAS SUS MANIFESTACIONES Y SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS Y COMPROMISOS RESPECTIVOS. HACER DEPOSITOS EN BANCOS Y AGENCIAS BANCARIAS, FIRMAR CHEQUES, LETRAS, PAGARES, GIROS, LIBRANZAS Y CUALQUIER OTRO DOCUMENTO, ASI COMO NEGOCIAR ESTOS INSTRUMENTOS, TENERLOS, COBRARLOS, PAGARLOS, DESCARGARLOS, ETC.

C E R T I F I C A :

NOMBRAMIENTOS:
DOCUMENTO: ESCRITURA NRO: 1553
FECHA: 1986/07/08
ORIGEN: NOTARIA SEPTIMA DE CALI
FECHA INSCRIPCION: 1986/07/08 NRO. 85997 LIBRO: 09

DOCUMENTO: ACTA NRO: 81
FECHA: 1993/09/15
ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS
FECHA INSCRIPCION: 1993/09/21 NRO. 70162 LIBRO: 09

DOCUMENTO: ACTA NRO: 86
FECHA: 1995/12/27
ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS
FECHA INSCRIPCION: 1996/02/26 NRO. 01691 LIBRO: 09

DOCUMENTO: ACTA NRO: 91
FECHA: 1999/01/04
ORIGEN: ASAMBLEA EXTRAORDINARIA DE ACCIONISTAS
FECHA INSCRIPCION: 1999/01/07 NRO. 00099 LIBRO: 09

FUERON NOMBRADOS:

ESTHER VENTURA DE RENDON
C.C. 38,979,831
PRESIDENTE

JUAN MARIA RENDON GUTIERREZ
C.C. 17,125,100
GERENTE GENERAL Y REPRESENTANTE LEGAL

MAURICE M. VENTURA PAULY

C.E. 119
VICEPRESIDENTE

ESTHER VENTURA DE RENDON
C.C. 38,979,831
PRIMER SUPLENTE DEL GERENTE

ROBERTO M. VENTURA CRISPINO
C.C. 9,086,003
SEGUNDO SUPLENTE DEL GERENTE

LEONARDO GASTON DE BERNAL MORALES
C.C. 19,396,975
TERCER SUPLENTE DEL GERENTE

C E R T I F I C A :

DOCUMENTO: ACTA NRO: 80
FECHA: 1993/03/30
ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS
FECHA INSCRIPCION: 1993/09/14 NRO. 69919 LIBRO: 09

FUERON NOMBRADOS:

JUNTA DIRECTIVA

PRINCIPALES	SUPLENTES
ARTURO VELEZ GIL	DAVID VENTURA CRISPINO
C.C. 2,429,792	C.C. 14,439,023
ALVARO VISBAL NAVARRO	ALVARO VELEZ VICTORIA
C.C. 7,425,050	C.C. 14,940,176
ROBERTO S. VENTURA PAULY	MAURICE M. VENTURA PAULY
C.C. 16,697,614	C.E. 119

C E R T I F I C A :

DOCUMENTO: ACTA NRO: 86
FECHA: 1995/12/27
ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS
FECHA INSCRIPCION: 1996/02/26 NRO. 01691 LIBRO: 09

FUERON NOMBRADOS:

ALFREDO LOPEZ Y CIA
REVISOR FISCAL

C E R T I F I C A :

DOCUMENTO: DCTO. PRIVADO NRO: S/N
FECHA: 1996/02/28
FECHA INSCRIPCION: 1996/03/06 NRO. 01965 LIBRO: 09

LA FIRMA ALFREDO LOPEZ Y CIA
NOMBRO A:

VIVIANA ESPINOSA ORTEGA
C.C. 31,939,154
REVISOR FISCAL PRINCIPAL

ALFREDO LOPEZ CAMPO
C.C. 8,241,912
REVISOR FISCAL SUPLENTE

C E R T I F I C A :

CAPITAL:	NRO. DE ACCIONES	VALOR NOMINAL
AUTORIZADO		
$1,500,000,000.00	150,000,000	$10.00
SUSCRITO		
$903,756,830.00	90,375,683	$10.00
PAGADO		
$903,756,830.00	90,375,683	$10.00

C E R T I F I C A :

QUE A SU NOMBRE FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.005234-02 UN ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO DENOMINADO:
LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL
UBICADO EN LA:
CR. 1 No. 46 84
DE CALI
Y RENOVO POR EL ANO 2001.

C E R T I F I C A :

C E R T I F I C A :

QUE A SU NOMBRE FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.369809-02 UN ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO DENOMINADO:
LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S A
UBICADO EN LA:
CR. 1A No. 46 80
DE CALI
Y RENOVO POR EL ANO 2001.

C E R T I F I C A :

QUE A SU NOMBRE FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.369810-02 UN ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO DENOMINADO:
LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S A
UBICADO EN LA:
CR. 1 No. 46 32
DE CALI
Y RENOVO POR EL ANO 2001.

C E R T I F I C A :

RENOVACION MATRICULA: QUE LA SOCIEDAD EFECTUO LA RENOVACION DE SU MATRICULA MERCANTIL EL 31 DE MARZO DEL ANO 2001.

C E R T I F I C A :

QUE NO FIGURAN OTRAS INSCRIPCIONES QUE MODIFIQUEN TOTAL O PARCIALMENTE EL PRESENTE CERTIFICADO

LOS ACTOS DE REGISTRO QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE SU INSCRIPCION, SIEMPRE Y CUANDO, DENTRO DE DICHO TERMINO NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1.995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES.

********** CONTINUA****

DADO EN CALI A LOS 15 DIAS DEL MES DE NOVIEMBRE DEL ANO 2,001 HORA: 15:15:05:49

EL SECRETARIO.

CAMARA DE COMERCIO CALI CERTIFICADO

AUTENTICACION DE COPIA DE ORIGINAL
Como Notario 25 (E) del Circulo de Santafe de Bogota CERTIFICO que frente al folio respectivo, la presente copia coincide fielmente con el original tenido a la Vista.
25 JUN 2002
PEDRO LEON CABARCAS SANTOYA
NOTARIO 25 (E)

EL MOLDE GRAFICAS LTDA. • 2000 •

AA 3286877

361

ESCRITURA NUMERO CUATRO MIL QUINIENTOS - TREINTA Y NUEVE (No.4.539) ---------------
En la ciudad de Cali, Capital del Departamento del Valle del Cauca, República de Colombia, a los VEINTITRES (23) días - del mes de OCTUBRE del año DOS MIL UNO -- (2.001), ante mi, JORGE ENRIQUE CAICEDO ZAMORANO, Notario TERCERO (3o.) del Círculo de Cali, - - - - - -

comparació JUAN MANUEL BARBERI OSPINA mayor de edad, vecino de Cali, identificado con la cédula de ciudadanía número 14.949.561 de Cali, y dijo: ----

PRIMERO.- Que obra en su carácter de Representante Legal de en nombre y representación de TECNOQUIMICAS S.A. sociedad comercial organizada y existente conforme a las leyes colombianas, con domicilio y sede principal en Cali constituida mediante escritura pública número 2670 de la Notaría Segunda de Cali de fecha 12 de junio de 1957, reformada en distintas oportunidades, según consta en el certificado expedido por la Cámara de Comercio de Cali ---------------------------

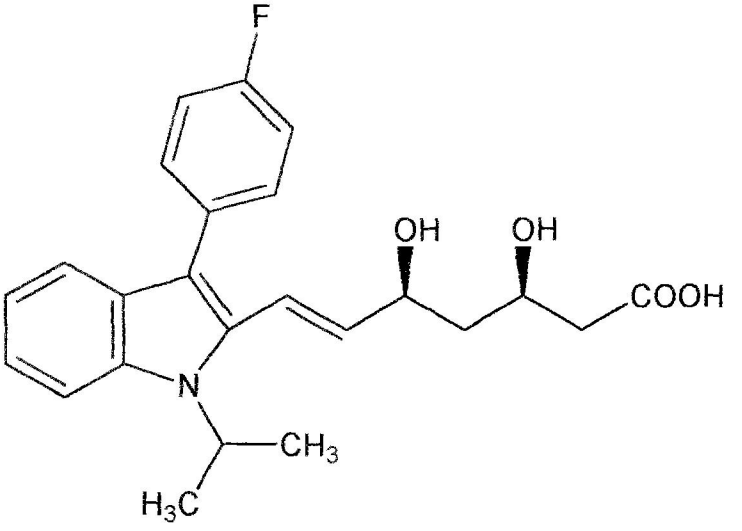
SEGUNDO: Que en tal carácter, por este público instrumento, concede Poder Especial pero amplio y suficiente a JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, vecino de Bogotá, identificado con C.C. # 79.152.473 de Usaquén, abogado en ejercicio, portador de la T.P 44655 del C.S.de la J., domiciliado en Bogotá, D.C., República de Colombia con dirección carrera 7 No. 88.23 oficina 205, de la misma ciudad, como su representante con poder especial, amplio y suficiente, para obtener la protección de nuestra propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto lo autorizo, para que nos represente ante cualesquiera entidad o persona, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención, formulación de observaciones y oposición a patentes de invención, modelos y dibujos industriales y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de oposición, cancelación, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos u otros de diferente naturaleza; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan; y c) para

4539 OCT 23

LUZ MERY CORREA
ELABORACION DE ESCRITURAS
Notaría 3a de Cali

Como Notario 25 (E) del Círculo de Bogotá D.C. Hago constar que esta fotocopia coincide con el original que tuve a la vista.
25 JUN 2002
PEDRO LEON CABARCAS SANTOYA
NOTARIO 25 (E)

Monograph number: 4250.
Title: Fluvastatin.
CAS Registry number: [93957-54-1]
CAS name(s): [*R**,*S**-(*E*)]-(±)-7-[3-(4-Fluorophenyl)-1-(1-methylethyl)-1*H*-indol-2-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptenoic acid;
Additional name(s): (±)-(3*R**,5*S**,6*E*)-7-[3-(*p*-fluorophenyl)-1-isopropylindol-2-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptenoate;
Molecular formula: $C_{24}H_{26}FNO_4$;
Molecular weight: 411.47.
Percent Composition: C 70.06%, H 6.37%, F 4.62%, N 3.40%, O 15.55%.
Literature references: Synthetic HMG-CoA reductase inhibitor. Prepn: F. G. Kathawala, **PCT Int.** pat. **Appl. 84 02131**; *idem*, **U.S.** pat. **4,739,073** (1984, 1988 both to Sandoz). Clinical pharmacology: J. Yuan *et al., Atherosclerosis* **87,** 147 (1991). Clinical pharmacokinetics: F. L. S. Tse *et al., J. Clin. Pharmacol.* **32,** 630 (1992). Metabolism in humans: J. G. Dain *et al., Drug Metab. Dispositt.* **21,** 567 (1993). HPLC determn in plasma: G. Kalafsky *et al., J. Chromatog. Biomed. Appl.* **614,** 307 (1993). Clinical study: E. Leitersdorf *et al., Eur. J. Clin. Pharmacol.* **45,** 513 (1993). Review of pharmacology and therapeutic use: R. I. Levy *et al., Circulation* **87,** Suppl. III, III-45–III-53 (1993).



Derivative: Sodium salt.
Molecular Formula: $C_{24}H_{25}FNNaO_4$,
CAS Registry: [93957-55-2]
Additional name(s): ***fluindostatin,***
Drug code(s): *XU 62-320,*
Trade name(s): *Lescol (Novartis)* , *Lipaxan (Italfarmaco)* , *Primexin (Wander)* .
Properties: mp 194-197°.
Melting Point: mp 194-197°
THERAP CAT: Antihyperlipoproteinemic.

Copyright © 1999 by Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA. All rights reserved.

Table 1.5 (*continued*)

Contraction	Chemical Name
teoclate	8-chlorotheophyllinate
teprosilate	1,2,3,6-tetrahydro-1,3-dimethyl-2,6-dioxopurine-7-propanesulfonate
tofesilate	1,2,3,6-tetrahydro-1,3-dimethyl-2,6-dioxopurine-7-ethanesulfonate
tosylate	*p*-toluenesulfonate
triclofenate	2,4,5-trichlorophenolate
trolamine	triethanolamine
tromethamine	tris(hydroxymethyl)aminomethane

V. Drug Combinations

Thanks to the proliferation of pharmaceutical products and dosage forms, to the marketing efforts of the large pharmaceutical industries, and to their extensive network of distribution, a most varied array of pharmaceutical products are being consumed in growing quantities. In several countries, their number exceeds 20,000.

In any pharmaceutical product, three items should be considered: drug, dosage form, and drug formulation.

A. Drug

Standard dictionaries define drug as "an original, simple, medicinal substance, organic or inorganic, used by itself, or as an ingredient in medicine." WHO'S definition is given in Section II of this chapter. Synonyms of *drug* are *pharmacon, active ingredient, therapeutic ingredient, active principle, therapeutic principle,* and *medicinal base.*

In contrast to the great number of pharmaceutical products, the number of pharmaca is small, only about 5000. Drugs most used are inscribed in the official codices, which account for a much smaller number. For example, the USP XXI-NF XVI, of 1985, gives about 3500 pharmaca in the different functions presented—acids, bases, salts, esters, and ethers, for example—in their several dosage forms: capsules, injections, solutions, suppositories, suspensions, syrups, tablets, and so on. Considering only the parent substances, the USP codex includes approximately 1000 drugs. These officialized drugs should correspond to the descriptions given for them, as regards their identity, purity, stability, and uniformity. They should also exhibit three fundamental characteristics: (*a*) efficacy, that is, the ability to produce the intended effect as determined by scientific methods; (*b*) safety, which means freedom from unexpected adverse effects, as determined by pharmacological and toxicological tests; and (*c*) bioavailability, thus defined by WHO: "the rate and extent of absorption of a drug from a dosage form as determined by the curve of time versus its concentration in the systemic circulation or by measuring its excretion in urine."

B. Dosage Form

Dosage form is the form of a completed pharmaceutical product. The pharmaceutical products can be marketed under many different dosage forms. The most common ones are: aerosol, capsule, concentrate, cream, elixir, emulsion, enteric-coated tablet, extract, gel, injection, jelly, ointment, pill, powder, solution, spray, suppository, suspension, syrup, and tablet.

C. Drug Formulation

According to WHO, drug formulation is "the composition of a pharmaceutical product or the operations required to produce it." A pharmaceutical product may contain one or more drugs together with various excipients or adjuncts. WHO defines excipient as "any component of a finished dosage form other than the therapeutic ingredient or ingredients."

Excipients (vehicles) and adjuncts (additives) may be adjuvants, binders, buffers, colors, diluents, disintegrators, emulsifying agents, flavors, lubricants, preservatives, surfactants, and suspending agents.

Combinating drugs in fixed doses is aimed at the following purposes, among others: addition of effects (summation), inhibition of effects (antagonism), and potentiation of effects (synergism).

A drug may be compared to flour, and the pharmaceutical product, to bread. How many different types of bread can be prepared from a single species of flour? Analogously, a pharmaceutical product manufactured by one laboratory will not necessarily be bioequivalent to the same one made by another laboratory.

Considering that very few new drugs—about 20 per year—are being introduced into therapeutics, the pharmaceutical industry, for various reasons, resorts to the release of drug combinations. That is, in the same pharmaceutical product, with fixed doses, two or more drugs are included. Up to what point are these combinations of real value?

Some of these combinations are truly useful: for example, estrogen-progestin (in contraceptives), trimethoprim-sulfamethoxazole (for the treatment of chronic infections of the urinary tract, for example), ampicillin-probenecid (for gonorrhea), isoniazid-pyridoxine (for the treatment of tuberculosis), and ergotamine-caffeine (in migraine).

Which criteria should be adopted for drug combinations? In other words, which drug combinations are useful? Examples pointed out by Martin are as follows:

1. When one drug potentiates another or modifies its effects so that lower doses of one or more drugs will result in the same degree of therapeutic effect with fewer adverse reactions. This is the case with estrogen and progestin in contraceptives.
2. When one or more drugs alleviate the symptoms while the principal ingredient cures the infection or some other condition: for example, in respiratory infections, a chemotherapeutic agent to cure and an analgetic, an antihistamine, and a decongestant to relieve the symptoms.
3. When the invading microorganism, for example, the agent of tuberculosis, develops resistance rapidly. In tuberculosis, isoniazid + rifampin and, sometimes, + ethambutol are used. In active disease retreatment, the following therapeutic regimen is recommended: rifampin + ethambutol, with the addition, if necessary, of streptomycin + pyrazinamide.
4. In cases where the infecting agent cannot be identified rapidly and where the patient needs urgent treatment.
5. When, in parasitic diseases, the drugs in the combination act through different mechanisms and thus destroy the invading organism: for example, Fansidar (pyrimethamine + sulfadoxine) in the treatment of malaria.
6. In cases of multiple infections, such as skin diseases caused by both gram-positive and gram-negative bacteria.
7. When the drug combination is cheaper and more convenient than the same drugs taken separately.

On the other hand, when are drug combinations irrational or undesirable? In the following cases:

1. When one drug overpotentiates the effect of the other.
2. When one drug is incompatible with the other, either interacting with it chemically, inhibiting it, or antagonizing its therapeutic effect.

3. In the case of antiparasitic agents, when the therapeutic effect produced is not better than the one given by a single drug, but instead, the drug combination enhances the emergence of resistant strains of the parasite.

Drug combinations are, as a rule, disadvantageous because:

1. They do not permit flexibility of dosage.
2. Quite frequently they do not contain the adequate drug or adequate dosage.
3. They may lead to a careless diagnosis and inadequate therapy.
4. They may interfere with the identification of the étiologic agent.
5. The toxicity of one of the ingredients may obstruct the use of therapeutic doses of another.
6. The resulting combined toxicities may not always be associated with any one of the ingredients; chemical reactions may arise between the two during storage and handling.
7. Hardly ever will it be necessary to use more than one drug for fighting or correcting an organic dysfunction.

For these reasons, an unsatisfactory combination of drugs can be harmful to a patient.

VI. The Selection of Essential Drugs

A. Adopted Criteria

The World Health Organization has proposed an essential drugs list, justifying it as follows (*WHO Technical Report Series*, No. 615, 1977):

While drugs *alone* are not sufficient to provide adequate health care, they do play an important role in protecting, maintaining and restoring the health of people. In recent years, there has been a tremendous increase in the number of pharmaceutical products marketed; however, there has not been a proportionate improvement in health.

Many pharmaceutical products are marketed with little concern for the differing health needs and priorities of individual countries. Promotional activities of the manufacturers have created a demand greater than the actual needs. Since up to 40% of the total health care budget in developing countries may be spent on drugs, the result has been an increase in the cost of health care or a reduction in funds available for other health services. The cost has affected even the affluent nations and their governments are increasingly worried by the rising expenditure on pharmaceutical products. In the developing countries, the problem is magnified by limited economic resources, shortage of trained health personnel, and lack of organized drug policies. In the least developed countries, where communicable diseases and lack of elementary health care are the major medical concerns, large segments of the population are in urgent need of essential drugs.

It is clear that for the optimal use of limited financial resources the available drugs must be restricted to those proven to be therapeutically effective, to have acceptable safety and to satisfy the health needs of the population. The selected drugs are here called "essential" drugs, indicating that they are of the utmost importance, and are basic, indispensable and necessary for the health needs of the population.

Drugs included in such a list would differ from country to country depending on many conditions, such as the pattern of prevalent diseases, the type of health personnel available, financial resources, and genetic, demographic and environmental factors.

Because of the great differences between countries, the preparation of a drug list of uniform, general applicability and acceptability is not feasible or possible. Therefore, each country has the direct responsibility of evaluating and adopting a list of essential drugs, according to its own policy in the field of health.

The list of essential drugs based on the guidelines put forward in this report is a model which can furnish a basis for countries to identify their own priorities and to make their own selection.

The notion that the number of necessary drugs is relatively small is supported by experience. Several developing countries that have adopted limited drug lists report good acceptance, as well as favourable medical and economic results. Lists and formularies with a limited number of drugs are also successfully used in many developed countries.

A limited list may not provide for the needs of every person but certainly should meet those of the vast majority. Whether or not drugs or pharmaceutical products outside the list are available in the private sector should be a local decision.

Limited drug lists have several advantages:

(1) Reduction in the number of pharmaceutical products to be purchased, stored, analysed, and distributed;
(2) Improvement in the quality of drug utilization, management, information, and monitoring;
(3) Stimulation of local pharmaceutical industries;
(4) Assistance to the least developed countries in urgent need of high-priority drug programmes to solve their primary health care problems.

An effective programme of drug selection coupled with appropriate information and education may help to improve attitudes regarding the role of drugs in health and disease.

WHO Technical Report Series, No. 685, 1983, published the criteria for the selection of essential drugs:

Essential drugs are those that satisfy the health care needs of the majority of the population; they should therefore be available at all times in adequate amounts and in the appropriate dosage forms.

The choice of such drugs depends on many factors, such as the pattern of prevalent diseases; the treatment facilities; the training and experience of the available personnel; the financial resources; and genetic, demographic, and environmental factors.

Only those drugs should be selected for which sound and adequate data on efficacy and safety are available from adequate clinical studies and for which evidence of performance in general use in a variety of medical settings has been obtained.

Each selected drug must be available in a form in which adequate quality, including bioavailability, can be assured; its stability under the anticipated conditions of storage and use must be established.

Where two or more drugs appear to be approximately similar in the above respects, the choice between them should be made on the basis of a careful evaluation of their relative efficacy, safety, quality, price, and availability. In cost comparisons between drugs the cost of the total treatment, and not only the unit cost of the drug, must be considered. In some cases the choice may also be influenced by other factors, such as comparative pharmacokinetic properties, or by local considerations such as the availability of facilities for manufacture or storage.

In the great majority of cases essential drugs should be formulated as single compounds. Fixed-ratio combination products are acceptable only when the dosage of each ingredient meets the requirements of a defined population group and when the combination provides a proven advantage over single compounds administered separately in therapeutic effect, safety or compliance.

B. Model List of Essential Drugs

The World Health Organization has already published the fourth revision of the model list of essential drugs (*WHO Technical Report Series*, No. 722, 1985).

Many drugs included in the list are preceded by a square symbol (□) to indicate that they represent an *example of a therapeutic group* and that various drugs could serve as alternatives. It is imperative that this be understood when drugs are selected at national level, since choice is then influenced by the comparative cost and availability of equivalent products. Examples of acceptable substitutions include:

- □ Codeine: other drugs for the symptomatic treatment of diarrhoea such as diphenoxylate or loperamide or, when indicated for cough relief, noscapine or dextromethorphan.
- □ Hydrochlorothiazide: any other thiazide-type diuretic currently in broad clinical use.
- □ Hydralazine: any other peripheral vasodilator having an antihypertensive effect.
- □ Senna: any mild stimulant laxative (either synthetic or of plant origin).
- □ Sulfadimidine: any other short-acting systemically-active sulfonamide unlikely to cause crystalluria.

Numbers in parentheses following the drug names indicate:

(1) Drugs subject to international control under (*a*) the Single Convention on Narcotic Drugs (1961), and (*b*) the Convention on Psychotropic Substances (1971);
(2) Specific expertise, diagnostic precision, or special equipment required for proper use;
(3) Greater potency or efficacy;
(4) In renal insufficiency, contraindicated or dosage adjustments necessary;
(5) To improve compliance;
(6) Special pharmacokinetic properties for purpose;
(7) Adverse effects diminish benefit/risk ratio;
(8) Limited indications or narrow spectrum of activity;
(9) For epidural anaesthesia.

Letters in parentheses following the drug names indicate the reasons for the inclusion of *complementary drugs*:

(A) When drugs in the main list cannot be made available;
(B) When drugs in the main list are known to be ineffective or inappropriate for a given individual;
(C) For use in rare disorders or in exceptional circumstances.

The numbers preceding the drug groups and subgroups in the model list (e.g. 11; 17.6.2) were allocated in accordance with English alphabetical order; they have no formal significance.

Main List	Complementary List	Route of Administration, Dosage Forms, and Strengths[a]
	1. Anaesthetics	
1.1 GENERAL ANAESTHETICS AND OXYGEN		
ether, anaesthetic (2)		inhalation
diazepam (1b, 2)		injection, 5 mg/ml in 2-ml ampoule
halothane (2)		inhalation
ketamine (2)		injection, 50 mg/ml in 10-ml vial
nitrous oxide (2)		inhalation
oxygen		inhalation (medicinal gas)
thiopental (2)		powder for injection, 0.5 g, 1.0 g (sodium salt) in ampoule
1.2 LOCAL ANAESTHETICS		
□ bupivacaine (2, 9)		injection, 0.25%, 0.5% (hydrochloride) in vial
□ lidocaine		injection, 1%, 2% (hydrochloride) in vial
		injection, 1%, 2% + epinephrine 1:100 000 in vial
		topical forms, 2–4% (hydrochloride)
	2. Analgesics, Antipyretics, Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Drugs Used to Treat Gout	
2.1 NON-OPIOIDS		
acetylsalicylic acid		tablet, 100–500 mg
		suppository, 50–150 mg
allopurinol (4)		tablet, 100 mg
□ ibuprofen		tablet, 200 mg
indometacin		capsule or tablet, 25 mg
paracetamol		tablet, 100–500 mg
		suppository, 100 mg
	colchicine (B, C) (7)	tablet, 0.5 mg
	□ probenecid (B, C)	tablet, 500 mg
2.2 OPIOID ANALGESICS		
codeine (1a)		tablet, 30 mg (phosphate)
□ morphine (1a)		injection, 10 mg (sulfate or hydrochloride) in 1-ml ampoule
		oral solution, 10 mg in 5 ml
		tablet, 10 mg
	□ pethidine (A) (1a, 4)	injection, 50 mg (hydrochloride) in 1-ml ampoule
	3. Antiallergics	
□ chlorphenamine		tablet, 4 mg (maleate)
		injection, 10 mg in 1-ml ampoule
□ dexamethasone		tablet, 0.5 mg, 4 mg
		injection, 4 mg (sodium phosphate) in 1-ml ampoule
epinephrine		injection, 1 mg (as hydrochloride) in 1-ml ampoule
□ prednisolone		tablet, 5 mg

408 385

PCT WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification 6 :		(11) International Publication Number: **WO 98/31366**
A61K 31/445, 31/235, 31/22	**A1**	(43) International Publication Date: 23 July 1998 (23.07.98)

(21) International Application Number: PCT/US98/00524

(22) International Filing Date: 12 January 1998 (12.01.98)

(30) Priority Data:
60/035,592 17 January 1997 (17.01.97) US

(71) Applicant: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY [US/US]; P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000 (US).

(72) Inventors: BEHOUNEK, Bruce, D.; 1405 Bridle Court, Yardley, PA 19067 (US). MCGOVERN, Mark, E.; The Floridian, Penthouse #3, 650 West Avenue, Miami Beach, FL 33139 (US). BELDER, Rene; 62 Cherry Brook Drive, Princeton, NJ 08540 (US).

(74) Agents: RODNEY, Burton et al.; Bristol-Myers Squibb Company, P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000 (US).

(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, 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, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published
With international search report.
Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.

(54) Title: METHOD FOR TREATING ATHEROSCLEROSIS WITH AN MPT INHIBITOR AND CHOLESTEROL LOWERING DRUGS

(57) Abstract

A method is provided for preventing or reducing the risk of onset of a cardiovascular event by administering an MTP inhibitor alone or in combination with another cholesterol lowering drug such as an HMG CoA reductase inhibitor such as pravastatin, to a patient who may or may not have one or more risk factors for a coronary and/or cerebrovascular event such as hypercholesterolemia.

387

410

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US98/00524

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(6) :A61K 31/445, 31/235, 31/22
US CL : 514/325, 532, 546

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : 514/325, 532, 546

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

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

STN: compounds and methods of use

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 4,346,227 A (TERAHARA ET AL) 24 August 1982, See entire document.	1-42
Y	US 3,674,836 A (CREGER) 04 July 1972, See entire document.	1-42
Y	EPO 0 643 057 A (BRISTOL-MEYERS SQUIBB COMPANY) 15 March 1995, See entire document	1-42

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

*	Special categories of cited documents:	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E"	earlier document published on or after the international filing date	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&"	document member of the same patent family
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		

Date of the actual completion of the international search 25 APRIL 1998	Date of mailing of the international search report 28 MAY 1998
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230	Authorized officer Deborah Reese /dr RUSSELL TRAVERS Telephone No. (703) 308-1235

Form PCT/ISA/210 (second sheet)(July 1992)★

42
388
44

US005739135A

United States Patent [19]

Biller et al.

[11] Patent Number: 5,739,135

[45] Date of Patent: Apr. 14, 1998

[54] **INHIBITORS OF MICROSOMAL TRIGLYCERIDE TRANSFER PROTEIN AND METHOD**

[75] Inventors: **Scott A. Biller**, Hopewell; **John K. Dickson**, Eastampton, both of N.J.; **R. Michael Lawrence**, Yardley, Pa.; **David R. Magnin**, Hamilton, N.J.; **Michael A. Poss**, Lawrenceville, N.J.; **Richard B. Sulsky**, Franklin Park, N.J.; **Joseph A. Tino**, Lawrenceville, N.J.

[73] Assignee: **Bristol-Myers Squibb Company**, Princeton, N.J.

[21] Appl. No.: **472,067**

[22] Filed: **Jun. 6, 1995**

Related U.S. Application Data

[63] Continuation-in-part of Ser. No. 391,901, Feb. 21, 1995, abandoned, which is a continuation-in-part of Ser. No. 284,808, Aug. 5, 1994, abandoned, which is a continuation-in-part of Ser. No. 117,362, Sep. 3, 1993, Pat. No. 5,595,872.

[51] **Int. Cl.**[6] **C07D 211/98**; C07D 409/06; C07D 405/06; C07D 211/56; C07D 211/58; A61K 31/445

[52] **U.S. Cl.** **514/252**; 546/203; 546/204; 546/205; 546/206; 546/194; 546/196; 546/198; 546/199; 546/200; 546/201; 546/208; 546/202; 546/193; 546/189; 546/187; 546/244; 546/212; 546/214; 546/224; 546/213; 544/235; 544/238; 544/277; 544/406; 544/407; 544/287; 544/130; 544/360; 544/88; 544/405; 544/364; 544/391; 544/399; 514/266; 514/319; 514/318; 514/320; 514/321; 514/322; 514/325; 514/324; 514/316; 514/259; 514/235.5; 514/255

[58] **Field of Search** 546/203, 204, 546/205, 197, 194, 206, 196, 198, 199, 200, 201; 514/325, 319, 321, 318, 329, 320, 322, 252, 266; 544/406, 407, 235, 238, 277

[56] **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,910,931	10/1975	Cavalla et al.	260/293.62
4,289,781	9/1981	Bengtsson et al.	424/267
4,367,232	1/1983	Boix-Igleasias et al.	424/267
4,576,940	3/1986	Tahara et al.	514/212
4,581,355	4/1986	Tahara et al.	514/212
4,607,042	8/1986	Pierce	514/323
4,826,975	5/1989	Picciola et al.	544/391
5,026,858	6/1991	Vega-Noverola et al.	546/224
5,028,616	7/1991	Desai et al.	514/321
5,032,598	7/1991	Baldwin et al.	514/318
5,098,915	3/1992	Desai et al.	514/324
5,130,333	7/1992	Pan et al.	514/460
5,189,045	2/1993	Peglion et al.	514/319
5,212,182	5/1993	Musser et al.	514/314
5,215,989	6/1993	Baldwin et al.	514/252
5,292,883	3/1994	Martin et al.	546/201
5,527,801	6/1996	Masuda et al.	514/255

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

0584446A2	3/1994	European Pat. Off. .
0643057A1	3/1995	European Pat. Off. .
WO96/40640	12/1996	WIPO .

OTHER PUBLICATIONS

Bulleid & Freedman, Nature 335, 649–651 (1988). "Defective co–translational formation of disulphide bonds in protein disulphideisomerase–deficient microsomes".

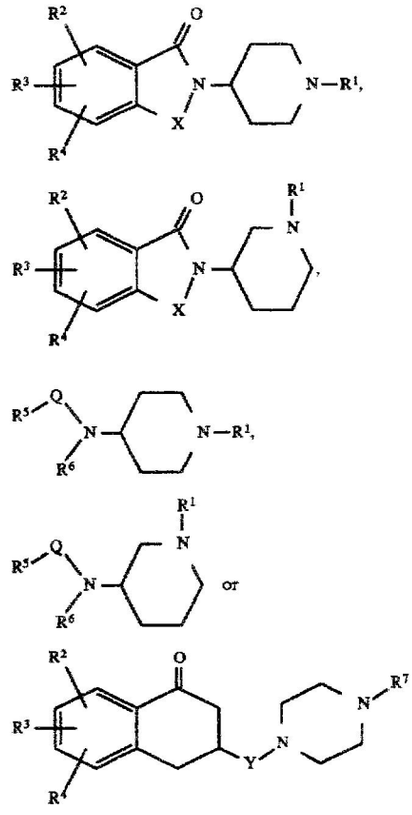
Koivu et al., J. Biol. Chem. 262, 6447–6449 (1987). "A Single Polypeptide Acts Both as the β Subunit of Prolyl 4–Hydroxylase and as a Protein Disulfide–Isomerase*".

(List continued on next page.)

Primary Examiner—Mukund J. Shah
Assistant Examiner—King Lit Wong
Attorney, Agent, or Firm—Burton Rodney

[57] **ABSTRACT**

Compounds are provided which inhibit microsomal triglyceride transfer protein and thus are useful for lowering serum lipids and treating atherosclerosis and related diseases. The compounds have the structure



wherein R^1 to R^7, Q, X and Y are as defined herein.

38 Claims, No Drawings

INHIBITORS OF MICROSOMAL TRIGLYCERIDE TRANSFER PROTEIN AND METHOD

CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

This is a continuation-in-part of application Ser. No. 391,901 filed Feb. 21, 1995, now abandoned, which is a continuation-in-part of application Ser. No. 284,808 filed Aug. 5, 1994, now abandoned, which is a continuation-in-part of application Ser. No. 117,362 filed Sep. 3, 1993, now U.S. Pat. No. 5,595,872, each of which is hereby incorporated by reference.

FIELD OF THE INVENTION

This invention relates to novel compounds which inhibit microsomal triglyceride transfer protein, and to methods for decreasing serum lipids and treating atherosclerosis employing such compounds.

BACKGROUND OF THE INVENTION

The microsomal triglyceride transfer protein (MTP) catalyzes the transport of triglyceride (TG), cholesteryl ester (CE), and phosphatidylcholine (PC) between small unilamellar vesicles (SUV). Wetterau & Zilversmit, *Chem. Phys. Lipids* 38, 205–22 (1985). When transfer rates are expressed as the percent of the donor lipid transferred per time, MTP expresses a distinct preference for neutral lipid transport (TG and CE), relative to phospholipid transport. The protein from bovine liver has been isolated and characterized. Wetterau & Zilversmit, *Chem. Phys. Lipids* 38, 205–22 (1985). Polyacrylamide gel electrophoresis (PAGE) analysis of the purified protein suggests that the transfer protein is a complex of two subunits of apparent molecular weights 58,000 and 88,000, since a single band was present when purified MTP was electrophoresed under nondenaturing condition, while two bands of apparent molecular weights 58,000 and 88,000 were identified when electrophoresis was performed in the presence of sodium dodecyl sulfate (SDS). These two polypeptides are hereinafter referred to as 58 kDa and 88 kDa, respectively, or the 58 kDa and the 88 kDa component of MTP, respectively, or the low molecular weight subunit and the high molecular weight subunit of MTP, respectively.

Characterization of the 58,000 molecular weight component of bovine MTP indicates that it is the previously characterized multifunctional protein, protein disulfide isomerase (PDI). Wetterau et al., *J. Biol. Chem.* 265, 9800–7 (1990). The presence of PDI in the transfer protein is supported by evidence showing that (1) the amino terminal 25 amino acids of the bovine 58,000 kDa component of MTP is identical to that of bovine PDI, and (2) disulfide isomerase activity was expressed by bovine MTP following the dissociation of the 58 kDa–88 kDa protein complex. In addition, antibodies raised against bovine PDI, a protein which by itself has no TG transfer activity, were able to immunoprecipitate bovine TG transfer activity from a solution containing purified bovine MTP.

PDI normally plays a role in the folding and assembly of newly synthesized disulfide bonded proteins within the lumen of the endoplasmic reticulum. Bulleid & Freedman, *Nature* 335, 649–51 (1988). It catalyzes the proper pairing of cysteine residues into disulfide bonds, thus catalyzing the proper folding of disulfide bonded proteins. In addition, PDI has been reported to be identical to the beta subunit of

human prolyl 4-hydroxylase. Koivu et al., *J. Biol. Chem.* 262, 6447–9 (1987). The role of PDI in the bovine transfer protein is not clear. It does appear to be an essential component of the transfer protein as dissociation of PDI from the 88 kDa component of bovine MTP by either low concentrations of a denaturant (guanidine HCl), a chaotropic agent (sodium perchlorate), or a nondenaturing detergent (octyl glucoside) results in a loss of transfer activity. Wetterau et al., *Biochemistry* 30, 9728–35 (1991). Isolated bovine PDI has no apparent lipid transfer activity, suggesting that either the 88 kDa polypeptide is the transfer protein or that it confers transfer activity to the protein complex.

The tissue and subcellular distribution of MTP activity in rats has been investigated. Wetterau & Zilversmit, *Biochem. Biophys. Acta* 875, 610–7 (1986). Lipid transfer activity was found in liver and intestine. Little or no transfer activity was found in plasma, brain, heart, or kidney. Within the liver, MTP was a soluble protein located within the lumen of the microsomal fraction. Approximately equal concentrations were found in the smooth and rough microsomes.

Abetalipoproteinemia is an autosomal recessive disease characterized by a virtual absence of plasma lipoproteins which contain apolipoprotein B (apoB). Kane & Havel in *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, Sixth edition, 1139–64 (1989). Plasma TG levels may be as low as a few mg/dL, and they fail to rise after fat ingestion. Plasma cholesterol levels are often only 20–45 mg/dL. These abnormalities are the result of a genetic defect in the assembly and/or secretion of very low density lipoproteins (VLDL) in the liver and chylomicrons in the intestine. The molecular basis for this defect has not been previously determined. In subjects examined, triglyceride, phospholipid, and cholesterol synthesis appear normal. At autopsy, subjects are free of atherosclerosis. Schaefer et al., *Clin. Chem.* 34, B9–12 (1988). A link between the apoB gene and abetalipoproteinemia has been excluded in several families. Talmud et al., *J. Clin. Invest.* 82, 1803–6 (1988) and Huang et al., *Am. J. Hum. Genet.* 46, 1141–8 (1990).

Subjects with abetalipoproteinemia are afflicted with numerous maladies. Kane & Havel, supra. Subjects have fat malabsorption and TG accumulation in their enterocytes and hepatocytes. Due to the absence of TG-rich plasma lipoproteins, there is a defect in the transport of fat-soluble vitamins such as vitamin E. This results in acanthocytosis of erythrocytes, spinocerebellar ataxia with degeneration of the fasciculus cuneatus and gracilis, peripheral neuropathy, degenerative pigmentary retinopathy, and ceroid myopathy. Treatment of abetalipoproteinemic subjects includes dietary restriction of fat intake and dietary supplementation with vitamins A, E and K.

In vitro, MTP catalyzes the transport of lipid molecules between phospholipid membranes. Presumably, it plays a similar role in vivo, and thus plays some role in lipid metabolism. The subcellular (lumen of the microsomal fraction) and tissue distribution (liver and intestine) of MTP have led to speculation that it plays a role in the assembly of plasma lipoproteins, as these are the sites of plasma lipoprotein assembly. Wetterau & Zilversmit, *Biochem. Biophys. Acta* 875, 610–7 (1986). The ability of MTP to catalyze the transport of TG between membranes is consistent with this hypothesis, and suggests that MTP may catalyze the transport of TG from its site of synthesis in the endoplasmic reticulum (ER) membrane to nascent lipoprotein particles within the lumen of the ER.

Olofsson and colleagues have studied lipoprotein assembly in HepG2 cells. Bostrom et al., *J. Biol. Chem.* 263,

44
390
413

SUPERINTENDENCIA DE COMERCIO

Radicacion : 00048073 00000001 Folios: 47
Fecha (AMD): 2002-06-25 14:12:14
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 400 OPOSICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 41.834
FECHA : JUNIO 25 DE 2002

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JOSE ALBARRACIN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	134274	21/06/2002	1,810.000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-04 PRESENTACION DE OBSERVACIONES	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	201,000.00
		TOTAL : $	201,000.00

SON: DOSCIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

45-

414 391

SUPERINTENDENCIA DE COMERCIO

Radicacion : 00048079 00000001 Folios: 47
Fecha (AMD): 2002-06-25 14:12:14
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 400 OPOSICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 41.835
FECHA : JUNIO 25 DE 2002

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JOSE ALBARRACIN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	134274	21/06/2002	1,810.000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-04 PRESENTACION DE OBSERVACIONES	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	201,000.00
		TOTAL : $	201,000.00

SON: DOSCIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

46
392

SUPERINTENDENCIA DE COMERCIO Folios: 47

Radicacion : 00048079 00000001
Fecha (AMD): 2002-06-26 14:12:14
Tramite : 002 PATENTES D I REGISTRO 400 DP05C104
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 41,847
FECHA : JUNIO 25 DE 2002

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JOSE ALBARRACIN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	134274	21/06/2002	1,810,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-08 PRORROGA DE TERMINOS	31 PRORROGA DE TERMINOS	57,000.00
		TOTAL : $	57,000.00

SON: CINCUENTA Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

47-
393

446.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00048079 0000/0001 Folios: 47
Fecha (AMD): 2002-06-25 14:12:14
Tramite : 602 PATENTES D 1 REGISTRO/ 400 OPOSICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 41,846
FECHA : JUNIO 25 DE 2002

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JOSE ALBARRACIN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	134274	21/06/2002	1,810,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-08 PRORROGA DE TERMINOS	31 PRORROGA DE TERMINOS	57,000.00
		TOTAL : $	57,000.00

SON: CINCUENTA Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____