



CSA836342



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No: 10-098708-00000-0000

Fecha: 2010-08-11 17:02:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11. PATENTE IYI Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 160

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

10-98708

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO: "USO DE RANOLAZINA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/495

71. SOLICITANTE : GILEAD SCIENCES, INC.

DOMICILIO: FOSTER CITY, ESTADO DE CALIFORNIA, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 17 AGO. 2010

(FORMA P 10).

Con Alicia S. 13-09-2010
No En

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-098708-00000-0000

Fecha: 2010-08-11 17:02:41
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve. 378 FASENACIONAL
Folios: 160

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: GILEAD SCIENCES, INC.

Dirección: 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Foster City, Estado de California, Estados Unidos de América.

Lugar de Constitución: Estado de California, Estados Unidos de América.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: WANG, Whedy; PROKOPCZUK, Ewa; BELARDINELLI, Luiz; LANGE Louis; JERLING, Markus; WOLFF, Andrew.

Dirección: 180 Cherokee Way, Portola Valley, CA 94028; 3765 Deer Trail Ct., Danville, CA 94506; 205 Manzanita Ave, Palo Alto, CA 94306; 3172 Porter Drive, Palo Alto, CA 94304; Stavgardsgatan 30, S-167 56 Bromma; 2140 Taylor Street #803, San Francisco, CA 94133.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América y Suecia.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2009/033950

Fecha: 12/02/09

Publicación Internacional No. WO 2009/102886 A1

Fecha: 20/08/09

⑥

Título (54) "USO DE RANOLAZINA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES"

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 31/495 A61P 9/05

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

US

13/02/08

12/030,468

⑨

Comprobante de Pago No. 10-60,420

Fecha: Julio 26 de 2010

m fr

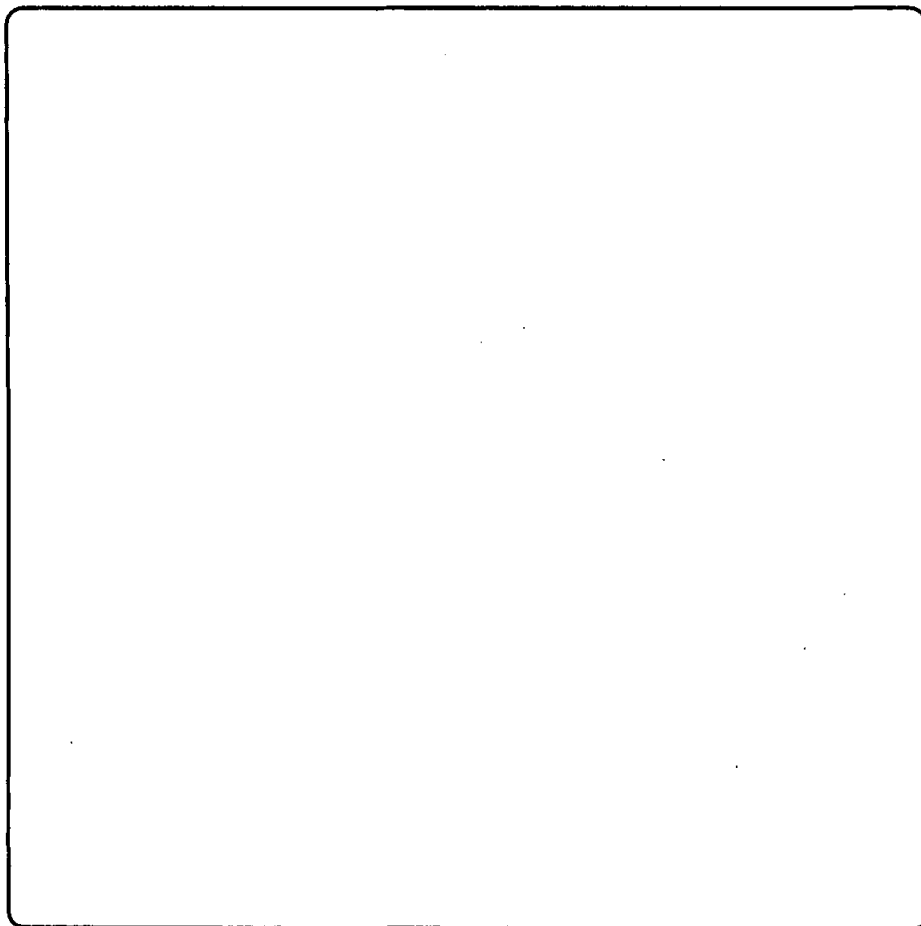
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional, Publicación y Solicitud de Cambio de Nombre del Solicitante con su traducción.

11

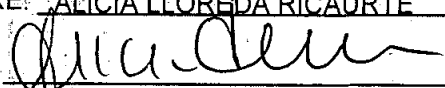
FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente:

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA: 

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 60,420
FECHA : JULIO 26 DE 2010



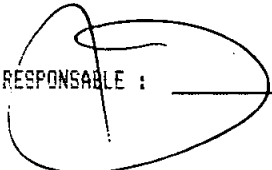
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	52797010	26/07/2010	36,085,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2010-03-18-131
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.

Estado de California
Secretario de Estado

Solicitado para uso en Colombia.

No es para uso dentro de los Estados Unidos de América

El propósito de la Apostilla es certificar la autenticidad de la firma del funcionario que firma el documento, la competencia en la cual el funcionario que firma el documento actuó, y, cuando sea apropiado, la identidad del sello o estampilla.

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Robin Torres
3. actuando como Notario Público, Estado de California
4. lleva el sello/timbre de Robin Torres, Notario Público, Estado de California

CERTIFICADO

5. en Sacramento, California
6. el día 4 de marzo de 2010
7. por el Subsecretario de Estado, Estado de California
8. No. 789638
9. Sello/Estampilla
10. Firma (ilegible)

El Gran Sello del Estado de California
SECRETARIO DE ESTADO
BOGOTA D.C.
DEFE DE LEGALIZACIONES
2010 MAR 23 A 10:52

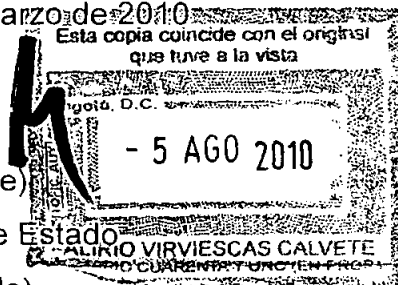
Secretario de Estado
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
Por (firma: ilegible)

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
010647
Anita Escobar

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES



[illegible]

quien me demostró con base en evidencia satisfactoria que es la persona cuyo nombre está suscrito en el documento adjunto y reconoció ante mí que él firmó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma en el instrumento la persona(s) o la entidad en nombre de quien la persona(s) actuó, firmó el documento.

Certifico bajo PENA DE PERJURIO, bajo las
leyes del Estado de California, que el párrafo
anterior es fiel y correcto.

Firma: (ilegible)

Firma del Notario Público

OPCIONAL

Descripción del Documento Adjunto

Título o Tipo de Documento: Poder

Fecha del Documento: 26 de febrero de 2010

Número de Páginas: 1

Signatario(s) Diferente al Nombrado Arriba:

Competencia Reivindicada por el Signatario

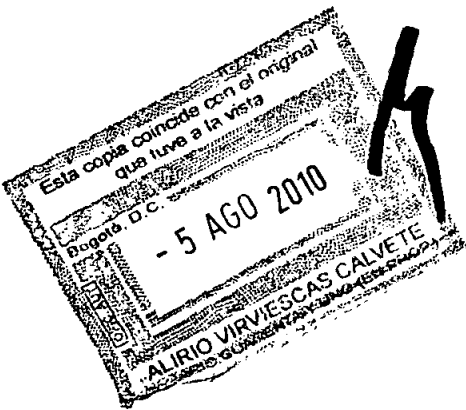
Nombre del Signatario: _____

- ☐ Persona Natural
- ☐ Funcionario Corporativo – Cargo(s):
- ☐ Socio – ☐ Limitado ☐ General
- ☐ Apoderado
- ☐ Fiduciario
- ☐ Guardián o Conservador
- ☐ Otro: _____

El Signatario es Representante de: _____

HUELLA PULGAR
DERECHO

Punta del pulgar acá



Gilead Sciences, Inc.
Certificado de Término de Cargo Oficial

Yo, Brett A. Pletcher, por el presente certifico que la persona que aparece a continuación tiene un cargo en Gilead Sciences, Inc., una sociedad de Delaware (la "Sociedad"), indicado frente a su nombre en dicha fecha y que la firma que aparece frente a su nombre es la firma auténtica de dicha persona.

Nombre	Cargo	Firma
Frank P. Grassler	Vicepresidente, Propiedad Intelectual	(ilegible)

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he ejecutado este certificado este día 26 de febrero de 2010.

Por: (firma: ilegible)

Nombre: Brett A. Pletcher

Cargo: Vicepresidente, Asesor Legal General

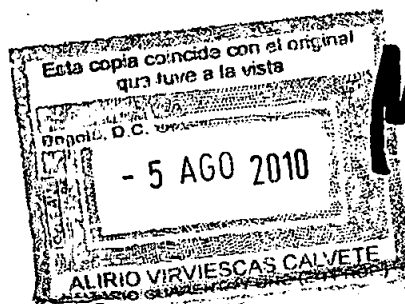
Yo, Gregg H. Alton, Vicepresidente Ejecutivo, Asuntos Corporativos y Médicos de la Sociedad, por el presente certifico que Brett A. Pletcher, es un Subsecretario de la Sociedad debidamente elegido, calificado y ejerciendo y que la firma que aparece anteriormente es su firma auténtica.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he ejecutado este Certificado de Término de Cargo Oficial este día 2 de marzo de 2010.

Por: (firma: ilegible)

Nombre: Gregg H. Alton

Cargo: Vicepresidente Ejecutivo,
Asuntos Corporativos y Médicos



JULCO: 216566.DOC v.114

Estado de California
Secretario de Estado

Solicitado para uso en Colombia.

No es para uso dentro de los Estados Unidos de América

El propósito de la Apostilla es certificar la autenticidad de la firma del funcionario que firma el documento, la competencia en la cual el funcionario que firma el documento actuó, y, cuando sea apropiado, la identidad del sello o estampilla.

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Robin Torres
3. actuando como Notario Público, Estado de California
5. lleva el sello/timbre de Robin Torres, Notario Público, Estado de California

CERTIFICADO

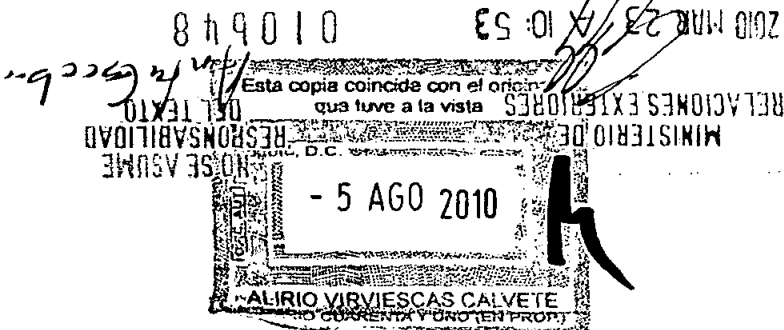
5. en Sacramento, California
6. el día 4 de marzo de 2010
7. por el Subsecretario de Estado, Estado de California
8. No. 789639
9. Sello/Estampilla
El Gran Sello del Estado de California
10. Firma (ilegible)
Secretario de Estado
Por (firma: ilegible)

LA FIRMA DE LA APOSTILLA
DEBE COINCIDIR CON LA FIRMA
DEL DOCUMENTO DESEMPENADO
POR EL FUNCIONARIO INDICADO

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



(J1.LCCO: 216566.DOC v.1)5

☒ Ver Documento Adjunto (el Notario debe tachar las líneas 1-6 a continuación)

☐ Ver la Declaración a Continuación (Las líneas 1-5 deben completarse únicamente por el signatario(s) del documento, *no* el Notario)

[illegible][illegible]

Robin Torres
Comisión # 1688290
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Comisión Expira el 15 de
septiembre de 2010

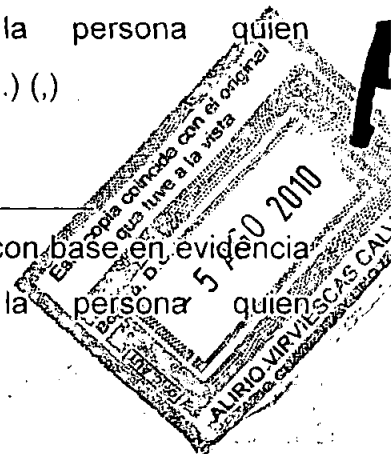
(1) Brett A. Pletcher,
quien me demostró con base en evidencia
satisfactoria ser la persona quien
compareció ante mí (.) (.)

(y

(2) _____
quien me demostró con base en evidencias
satisfactoria ser la persona quien
compareció ante mí.)

Firma (ilegible)

Firma del Notario Público



----- OPCIONAL -----

Aunque la información que aparece a continuación no se requiere por ley, puede ser valiosa para las personas que dependan del documento y puede evitar la remoción y adhesión fraudulenta de esta forma a otro documento.

Descripción del Documento Adjunto

Título o Tipo de Documento: Certificado de Término de Cargo Oficial

Fecha del Documento: 26 de febrero de 2010 Número de Páginas: 1

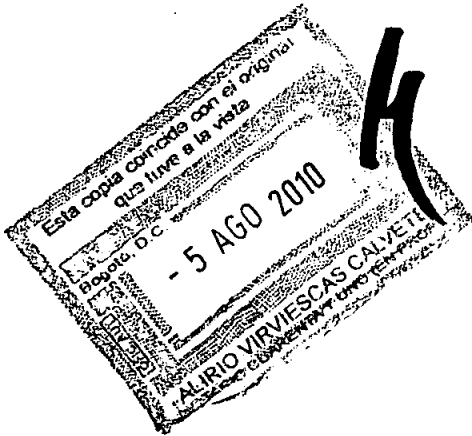
Signatario(s) Diferente al Nombrado Arriba: Frank P. Grassler y Gregg H. Alton

HUELLA PULGAR DERECHO

Punta del pulgar acá

HUELLA PULGAR DERECHO

Punta del pulgar acá



Estado de California
Secretario de Estado

Solicitado para uso en Colombia.

No es para uso dentro de los Estados Unidos de América

El propósito de la Apostilla es certificar la autenticidad de la firma del funcionario que firma el documento, la competencia en la cual el funcionario que firma el documento actuó, y, cuando sea apropiado, la identidad del sello o estampilla.

APOSTILLA

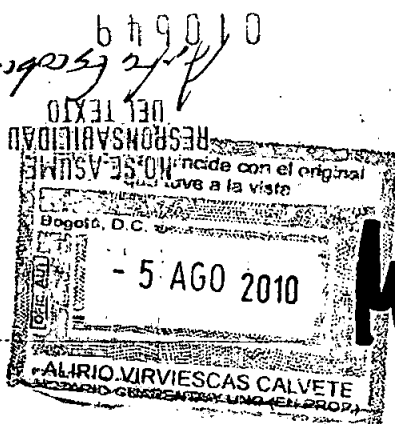
(Convención de la Haya del 5 de Octubre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Angela Macedo
3. actuando como Notario Público, Estado de California
6. lleva el sello/timbre de Angela Macedo, Notario Público, Estado de California

CERTIFICADO

5. en Sacramento, California
6. el día 4 de marzo de 2010
7. por el Subsecretario de Estado, Estado de California
8. No. 789640
9. Sello/Estampilla
El Gran Sello del Estado de California
10. Firma (ilegible)
Secretario de Estado
Por (firma: ilegible)

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2010 MAR 23 A 10:53
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

CERTIFICADO DEL NOTARIO DE CALIFORNIA

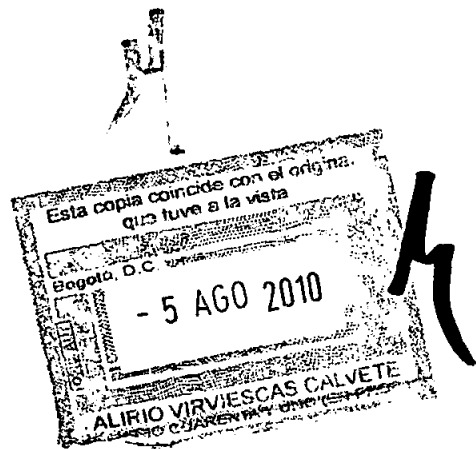
Estado de California)
) ss.
Condado de San Mateo)

Suscrito y juramentado (o afirmado) ante mí este día 2 de marzo de 2010, por Gregg H. Alton, quien me demostró con base en evidencia satisfactoria ser la persona quien compareció ante mí.

(firma (ilegible))

Angela Macedo, Notario Público

Angela Macedo
Comisión # 1787932
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Comisión Expira el 27 de enero de 2012



APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

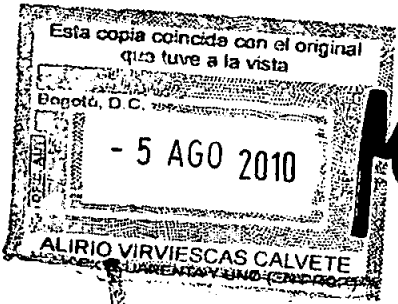
- 1. País: Estados Unidos de América
- Este documento público
- 2. ha sido firmado por Jeffrey W. Bullock
- 3. actuando como Secretario de Estado de Delaware
- 4. lleva el sello/estampilla de la Oficina del Secretario de Estado

Certificado

- 5. en Dover, Delaware
- 6. el día 1 de marzo, A.D. de 2010
- 7. por el Secretario de Estado, Departamento de Estado de Delaware
- 8. No. 0408025
- 9. Sello/Estampilla
- 10. Firma: (ilegible)
- Oficina del Secretario de Delaware

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPENA LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
01065010

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.
2010 MAR 23 A 10:53

DELAWARE

PAGINA 1

EL PRIMER ESTADO

YO, JEFFREY W. BULLOCK, SECRETARIO DE ESTADO DEL ESTADO DE DELAWARE, POR EL PRESENTE CERTIFICO QUE EL DOCUMENTO ADJUNTO ES UNA COPIA FIEL Y CORRECTA DEL CERTIFICADO MODIFICADO DE "GILEAD SCIENCES, INC.", REGISTRADO EN ESTA OFICINA EL DIA OCHO DE MAYO, A.D. DE 2008, A LAS 3 P.M.

Sello

(firma: ilegible)

Jeffrey W. Bullock, Secretario de Estado

2129876 81

100228125

AUTENTICACION: 7840196

FECHA: 03-01-10



Estado de Delaware
Secretario de Estado
División de Sociedades
Entregado 03:09 PM 05/08/2008
REGISTRADO 03:00 PM 05/08/2008
SRV 080521394 - 2129876 REGISTRO

**CERTIFICADO DE CONSTITUCION MODIFICADO
DE GILEAD SCIENCES, INC.**

John C. Martin y Gregg H. Alton por el presente certifican lo siguiente:

Primero: El nombre original de la sociedad era Oligogen, Inc. y la fecha del Certificado de Constitución original ante el Secretario de Estado del Estado de Delaware fue el 22 de junio de 1987.

Segundo: Ellos son el Presidente y Principal Funcionario Ejecutivo y Secretario debidamente elegidos y ejerciendo, respectivamente, de Gilead Sciences, Inc., una sociedad de Delaware.

Tercero: El Certificado de Constitución Modificado de la sociedad, en la forma adjunta al presente como Anexo A, ha sido adoptado de conformidad con las disposiciones de las Secciones 228, 242 y 245 de la Ley General de Sociedades del Estado de Delaware por la Junta Directiva y los accionistas de la sociedad.

Cuarto: El Certificado de Constitución Modificado así adoptado lee en su totalidad según se expresa en el Anexo A adjunto al presente y por el presente se incorpora por referencia.



EN TESTIMONIO DE LO CUAL, Gilead Sciences, Inc. ha ocasionado que este Certificado de Constitución Modificado sea firmado por su Presidente y Principal Funcionario Ejecutivo y afirmado por su Secretario este día 8 de mayo de 2008.

GILEAD SCIENCES, INC.

Por: (firma: ilegible)

JOHN C. MARTIN

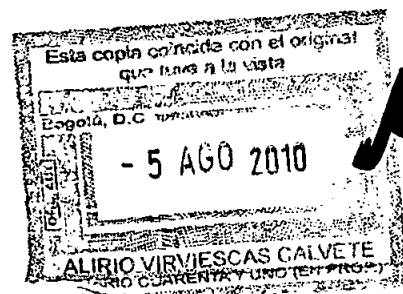
Presidente y Principal Funcionario Ejecutivo

ATESTA:

(firma: ilegible)

GREGG H. ALTON

Secretario



Al

120

ANEXO A
CERTIFICADO DE CONSTITUCION MODIFICADO
DE GILEAD SCIENCES, INC.

I.

El nombre de la Sociedad es Gilead Sciences, Inc.

II.

La dirección de la oficina registrada de la Sociedad en el Estado de Delaware es 1209 Orange Street, en la Ciudad de Wilmington, Condado de New Castle, 19801, y el nombre del agente registrado de la Sociedad en el Estado de Delaware en dicha dirección es The Corporation Trust Company

III.

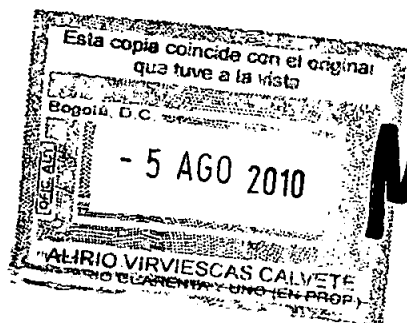
El propósito de la Sociedad es comprometerse en cualquier acto o actividad legítima para el cual una Sociedad pueda organizarse bajo la Ley General de Sociedades de Delaware.

IV.

A. La responsabilidad de los directores de la Sociedad por daños monetarios será eliminada hasta donde sea permitido bajo la ley de Delaware.

B. La Sociedad está facultada para proporcionar indemnización de agentes (según se define en la Sección 145 de la Ley General de Sociedades de Delaware) por violación del deber para con la Sociedad y sus accionistas a través de disposiciones de estatutos, a través de acuerdos con los agentes y/o a través de resoluciones de los accionistas, o de lo contrario, en exceso de la indemnización de lo contrario permitida por la Sección 145 de la Ley General de Sociedades de Delaware, sujeta a las limitaciones sobre dicha indemnización en exceso indicada en la Sección 102 de la Ley General de Sociedades de Delaware.

C. Cualquier revocación o modificación de este Artículo IV será posible y no afectará los derechos bajo este Artículo IV vigente en el momento de la



supuesta ocurrencia de un acto u omisión en actuar dando origen a la responsabilidad o indemnización.

V.

A. Esta Sociedad está facultada para emitir dos clases de acciones que serán designadas, respectivamente, "Acciones Ordinarias" y "Acciones Preferenciales". El número total de acciones que la sociedad está facultada para emitir es dos billones ochocientos cinco millones (2,805,000,000) de acciones. Dos billones ochocientos millones (2,800,000,000) de acciones serán Acciones Ordinarias, cada una con un valor a la par de un décimo de un centavo (\$.001). Cinco millones (5,000,000) de acciones serán Acciones Preferenciales, cada una con un valor a la par de un décimo de un centavo (\$.001).

B. Las Acciones Preferenciales pueden emitirse de tiempo en tiempo en una o más series. La Junta Directiva por el presente está facultada, presentando un certificado según la Ley General de Sociedades de Delaware, para fijar o alterar de tiempo en tiempo la designación, poderes, preferencias y derechos de las acciones de cada serie y las salvedades, limitaciones o restricciones de ellas, incluyendo sin limitación los derechos de dividendos, tasa de dividendos, derechos de conversión, derechos de votación, derechos y términos de redención (incluyendo disposiciones del fondo de amortización), precio o precios de redención, y preferencias de liquidación de cualquier serie no emitida completamente de las Acciones Preferenciales, y a establecer de tiempo en tiempo el número de acciones que constituyen una de las series y la designación de ella, o una de ellas (una "Designación de Acciones Preferenciales"); y a aumentar o disminuir el número de acciones de una serie subsiguiente a la emisión de acciones de esa serie, pero no inferior al número de acciones de dicha serie entonces en manos del público. En caso de que el número de acciones de una serie sea disminuido de conformidad con la oración anterior, las acciones que



constituyen dicha disminución reasumirán el estado que tenían antes de la adopción de la resolución que originalmente fijaba el número de acciones de dicha serie.

VI.

Para la administración del negocio y para la conducción de los asuntos de la Sociedad, y en definición, limitación y regulación adicional de las facultades de la Sociedad, de sus directores y de sus accionistas o una clase de ellos, según el caso, además se dispone que:

SECCION 1. JUNTA DIRECTIVA.

(a) Administración de la Sociedad. La administración del negocio y la conducción de los asuntos de la Sociedad se fijará en su Junta Directiva. El número de directores que conformarán la Junta Directiva será fijado exclusivamente por una o más resoluciones adoptadas de tiempo en tiempo por la Junta Directiva.

No obstante cualquier otra disposición de este Certificado de Constitución, cada director servirá hasta que su sucesor haya sido debidamente elegido y habilitado hasta su muerte, renuncia o remoción. Ninguna disminución en el número de directores que conforman la Junta Directiva acortará el término de un director en el cargo.

(b) Remoción.

(i) Antes de la Fecha de Registro Habilitante y sujeto a las limitaciones impuestas por la ley, la Junta Directiva, o un director individual, puede ser removido del cargo en cualquier momento, con o sin causa, por el voto afirmativo de los titulares de una mayoría de las Acciones Votantes en manos del público (según se define a continuación).

(ii) En o después de la Fecha de Registro Habilitante y sujeto a las limitaciones impuestas por la ley, la Sección 1(b)(i) de este Artículo VI ya no aplicará y la Junta Directiva o un director individual puede ser removido del

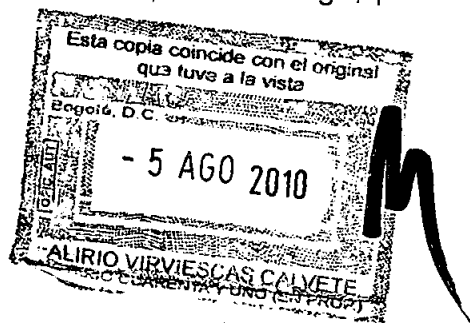


cargo en cualquier momento (A) con causa con el voto afirmativo de los titulares de una mayoría de las Acciones Votantes en manos del público; o (B) sin causa con el voto afirmativo de los titulares de al menos 66-2/3% de las Acciones Votantes en manos del público.

(c) Vacantes. Una vacante en la Junta Directiva que resulte de la muerte, renuncia, inhabilitación, remoción u otra causa será llenada con (i) el voto afirmativo de los titulares de una mayoría de las Acciones Votantes que votan juntas como una sola clase; o (ii) con el voto afirmativo de una mayoría de los directores restantes entonces en el cargo, aún cuando sean menos del quórum de la Junta Directiva. Los directorios recientemente creados que resulten del aumento en el número de directores serán, a menos que la Junta Directiva determine por resolución que un voto afirmativo de los directorios recientemente creados sea llenado por los accionistas, será llenado únicamente con el voto afirmativo de los directores entonces en el cargo, aún cuando sean menos del quórum de la Junta Directiva. Un director elegido de conformidad con la oración anterior estará en el cargo durante el resto del término completo de la clase de directores en la cual el nuevo directorio fue creado o la vacante ocurrió y hasta que dicho sucesor del director haya sido elegido y habilitado.

SECCION 2. VOTACION ACUMULATIVA.

(a) Antes de la fecha en la cual la Sociedad ya no esté sujeta a la Sección 2115 del Código de Sociedades de California (la "Fecha de Registro Habilitante"), cada accionista facultado para votar en una elección de directores de la Sociedad puede acumular dichos votos de los accionistas y darle a un candidato un número de votos igual al número de directores que serán elegidos multiplicado por el número de votos al cual las acciones del accionista están de lo contrario facultados, o distribuir los votos del accionista en el mismo principal entre tantos candidatos según dicho accionista lo considere apropiado. Ningún accionista, sin embargo, puede acumular dichos votos del accionista para uno o

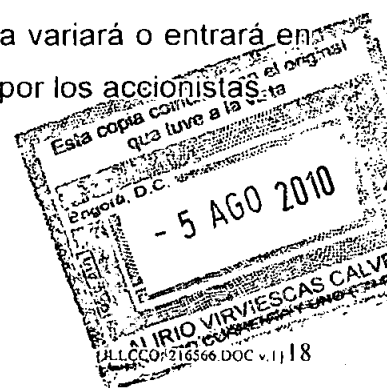


más candidatos a menos que (i) los nombres de dichos candidatos hayan sido colocados apropiadamente en nominación, de conformidad con los Estatutos de la Sociedad, antes de la votación, (ii) el accionista ha dado notificación por anticipado a la Sociedad de su intención de acumular votos de conformidad con los Estatutos, y (iii) el accionista ha dado notificación apropiada a los otros accionistas en la asamblea, antes de la votación, de la intención de dicho accionista de acumular dichos votos del accionista. Si un accionista ha dado notificación apropiada, todos los accionistas pueden acumular sus votos para cualquier candidato que haya sido nominado apropiadamente. Los candidatos que reciban el mayor número de votos de las acciones facultadas para votar por ellos hasta el número de directores que serán elegidos por dichas acciones será declarado elegido.

(b) En o después de la Fecha de Registro Habilitante, la votación acumulativa ya no estará disponible a los accionistas de la Sociedad.

SECCION 3. GENERAL.

(a) Los Estatutos pueden ser alterados o modificados o pueden adoptarse nuevos Estatutos por el voto afirmativo de al menos 66-2/3% del poder votante de todas las acciones entonces en manos del público de las Acciones Votantes. En adelante y no en limitación de la facultad conferida por estatuto, la Junta Directiva está expresamente facultada para adoptar, modificar, complementar o revocar los Estatutos. La Junta Directiva puede de tiempo en tiempo hacer, modificar, complementar o revocar los Estatutos; siempre y cuando, sin embargo, que los accionistas cambien o revoquen un Estatuto adoptado por la Junta Directiva con el voto afirmativo requerido de los accionistas según indican los Estatutos; y, siempre y cuando, además, que ninguna modificación o complemento a los Estatutos adoptado por la Junta Directiva variará o entrará en conflicto con una modificación o complemento así adoptado por los accionistas.



(b) No es necesario que los directores de la Sociedad sean elegidos por voto escrito a menos que los Estatutos así lo dispongan.

(c) Ninguna acción será tomada por los accionistas de la Sociedad excepto en una asamblea de accionistas anual o especial convocada de conformidad con los Estatutos, y los accionistas no tomarán ninguna acción por consentimiento escrito.

(d) Se dará notificación por anticipado de las nominaciones de los accionistas para la elección de directores y de los asuntos que los accionistas propondrán para discutir antes de una asamblea de accionistas de la Sociedad de la manera dispuesta por los Estatutos de la Sociedad.

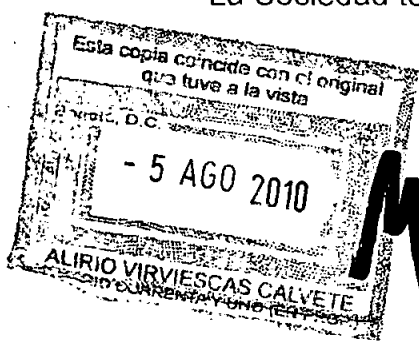
VII.

Ningún titular de acciones de las acciones de la Sociedad tendrá un derecho de prioridad u otro, excepto si dichos derechos están expresamente dispuestos por contrato, para comprar o suscribir o recibir acciones de una clase, o serie de ellas, de las acciones de la Sociedad, ya sea que estén autorizados ahora o posteriormente, o garantías, opciones, bonos, certificados para reintegro u otros valores convertibles en, canjeables por o que lleven un derecho para comprar acciones de una clase, o serie de ellas, de acciones; pero dichas acciones adicionales de las acciones y dichas garantías, opciones, bonos, certificados para reintegro u otros valores convertibles en, canjeables por o que lleven un derecho para comprar acciones de una clase, o serie de ellas, de acciones pueden ser emitidas o traspasadas por la Junta Directiva a dichas personas, y en dichos términos y por dicha consideración legítima, según en su discreción lo considere aconsejable o según la Sociedad lo haya acordado por contrato.

VIII.

La Sociedad tendrá existencia perpetua.

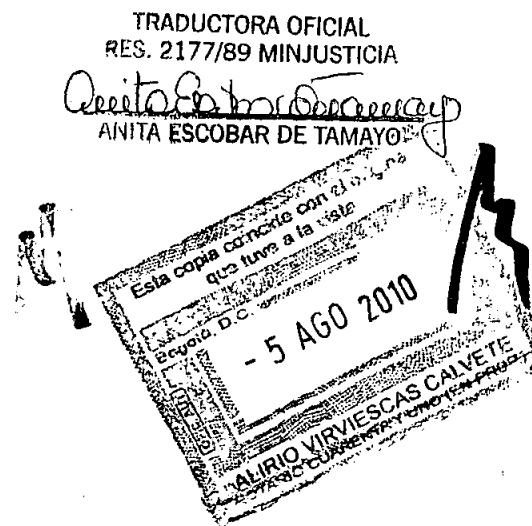
IX.



A. La Sociedad se reserva el derecho de modificar, alterar, cambiar o revocar una disposición contenida en este Certificado de Constitución, de la manera ahora o posteriormente prescrita por estatuto, excepto según se dispone en el párrafo (b) de este Artículo IX, y todos los derechos conferidos a los accionistas en el presente se otorgan sujeto a esta reserva.

B. No obstante cualquier otra disposición de este Certificado de Constitución o una disposición de ley que de lo contrario permita un voto inferior o ningún voto, pero además de un voto afirmativo de los titulares de una clase o serie particular de las Acciones Votantes requeridas por ley, este Certificado de Constitución o una Designación de las Acciones Preferentes, el voto afirmativo de al menos 66-2/3% del poder votante de todas las acciones entonces en manos del público de las Acciones Votantes, que votan juntas como una sola clase, será requerido para alterar, modificar o revocar el Artículo VI, el Artículo VII o el Artículo IX.

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 18 de marzo de 2010, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.



State of California

SECRETARY OF STATE

Requested for use in Colombia.

Not for use within the United States of America.

The purpose of the Apostille is to certify the authenticity of the signature of the official signing the document, the capacity in which the official signing the document has acted, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp.

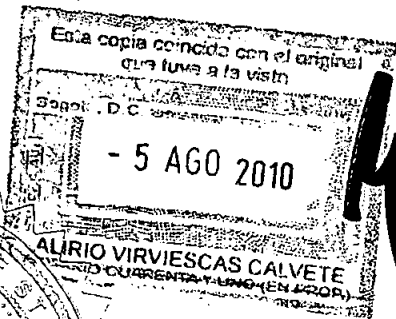
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America
This public document
2. has been signed by Angela Macedo
3. acting in the capacity of Notary Public, State of California
4. bears the seal/stamp of Angela Macedo, Notary Public,
State of California

CERTIFIED

5. At Sacramento, California
6. the 4th day of March 2010
7. by Deputy Secretary of State, State of California
8. No. 789640
9. Seal/Stamp:



10. Signature

John Bowen
Secretary of State

BY *[Signature]*



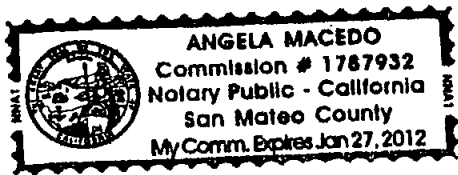
CALIFORNIA JURAT

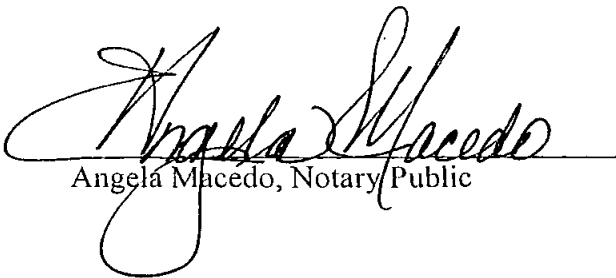
State of California

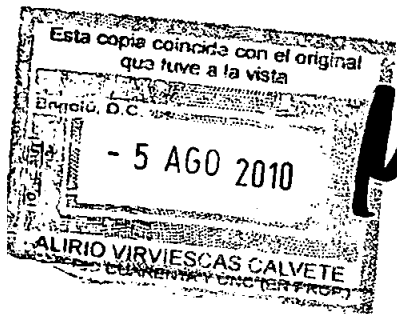
}ss.

County of San Mateo

Subscribed and sworn to (or affirmed) before me on this 2nd day of March, 2010, by Gregg H. Alton proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person who appeared before me.




Angela Macedo, Notary Public



Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Jeffrey W. Bullock

3. acting in the capacity of Secretary of State of Delaware

4. bears the seal/stamp of Office of Secretary of State

Certified

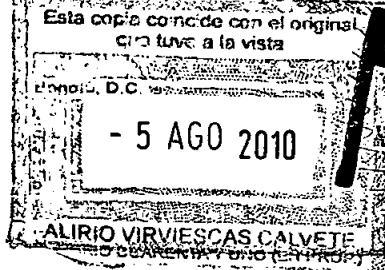
5. at Dover, Delaware

6. the first day of March, A.D. 2010

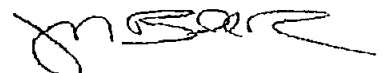
7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0408025

9. Seal/Stamp:



10. Signature:

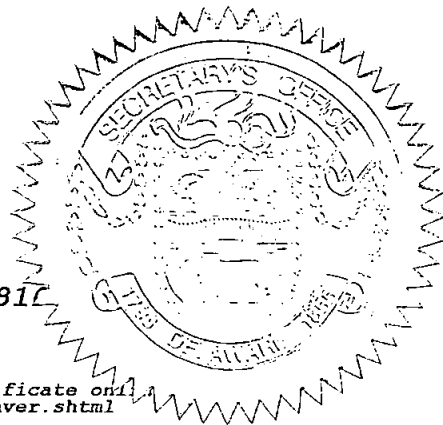
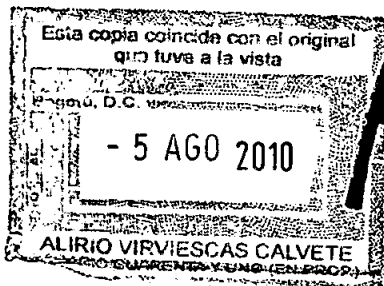

Secretary of State

Delaware

PAGE 1

The First State

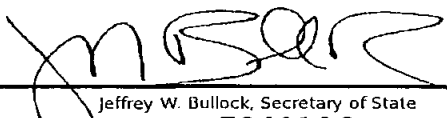
I, JEFFREY W. BULLOCK, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY THE ATTACHED IS A TRUE AND CORRECT COPY OF THE RESTATED CERTIFICATE OF "GILEAD SCIENCES, INC.", FILED IN THIS OFFICE ON THE EIGHTH DAY OF MAY, A.D. 2008, AT 3 O'CLOCK P.M.



2129876 81C

100228125

You may verify this certificate online at corp.delaware.gov/authver.shtml


Jeffrey W. Bullock, Secretary of State
AUTHENTICATION: 7840196

DATE: 03-01-10

77

**RESTATED
CERTIFICATE OF INCORPORATION
OF GILEAD SCIENCES, INC.**

JOHN C. MARTIN AND GREGG H. ALTON hereby certify as follows:

FIRST: The original name of the corporation was Oligogen, Inc. and the date of filing of the original Certificate of Incorporation with the Secretary of State of the State of Delaware was June 22, 1987.

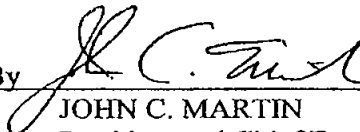
SECOND: They are the duly elected and acting President and Chief Executive Officer and Secretary, respectively, of Gilead Sciences, Inc., a Delaware corporation.

THIRD: The Restated Certificate of Incorporation of the corporation, in the form attached hereto as Exhibit A, has been duly adopted in accordance with the provisions of Sections 228, 242 and 245 of the General Corporation Law of the State of Delaware by the Board of Directors and stockholders of the corporation.

FOURTH: The Restated Certificate of Incorporation so adopted reads in full as set forth in Exhibit A attached hereto and hereby incorporated by reference.

IN WITNESS WHEREOF, Gilead Sciences, Inc. has caused this Restated Certificate of Incorporation to be signed by its President and Chief Executive Officer and attested to by its Secretary this 8th day of May, 2008.

GILEAD SCIENCES, INC.

By 
JOHN C. MARTIN
President and Chief Executive Officer

ATTEST:


GREGG H. ALTON
Secretary

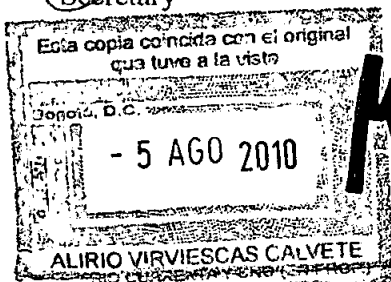


EXHIBIT A
RESTATED
CERTIFICATE OF INCORPORATION
OF GILEAD SCIENCES, INC.

I.

The name of the Corporation is Gilead Sciences, Inc.

II.

The address of the registered office of the Corporation in the State of Delaware is 1209 Orange Street, in the City of Wilmington, County of New Castle, Delaware 19801, and the name of the registered agent of the Corporation in the State of Delaware at such address is The Corporation Trust Company.

III.

The purpose of the Corporation is to engage in any lawful act or activity for which a Corporation may be organized under the General Corporation Law of Delaware.

IV.

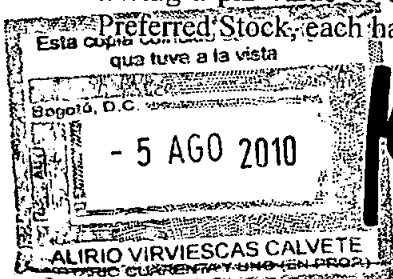
A. The liability of the directors of the Corporation for monetary damages shall be eliminated to the fullest extent permissible under Delaware law.

B. The Corporation is authorized to provide indemnification of agents (as defined in Section 145 of the Delaware General Corporation Law) for breach of duty to the Corporation and its stockholders through bylaw provisions, through agreements with the agents, and/or through stockholder resolutions, or otherwise, in excess of the indemnification otherwise permitted by Section 145 of the Delaware General Corporation Law, subject to the limitations on such excess indemnification set forth in Section 102 of the Delaware General Corporation Law.

C. Any repeal or modification of this Article IV shall be prospective and shall not affect the rights under this Article IV in effect at the time of the alleged occurrence of any act or omission to act giving rise to liability or indemnification.

V.

A. This Corporation is authorized to issue two classes of stock to be designated, respectively, "Common Stock" and "Preferred Stock." The total number of shares which the corporation is authorized to issue is two billion eight hundred and five million (2,805,000,000) shares. Two billion eight hundred million (2,800,000,000) shares shall be Common Stock, each having a par value of one-tenth of one cent (\$.001). Five million (5,000,000) shares shall be Preferred Stock, each having a par value of one-tenth of one cent (\$.001).



B. The Preferred Stock may be issued from time to time in one or more series. The Board of Directors is hereby authorized, by filing a certificate pursuant to the Delaware General Corporation Law, to fix or alter from time to time the designation, powers, preferences and rights of the shares of each such series and the qualifications, limitations or restrictions thereof, including without limitation the dividend rights, dividend rate, conversion rights, voting rights, rights and terms of redemption (including sinking fund provisions), redemption price or prices, and the liquidation preferences of any wholly unissued series of Preferred Stock, and to establish from time to time the number of shares constituting any such series and the designation thereof, or any of them (a "Preferred Stock Designation"); and to increase or decrease the number of shares of any series subsequent to the issuance of shares of that series, but not below the number of shares of such series then outstanding. In case the number of shares of any series shall be decreased in accordance with the foregoing sentence, the shares constituting such decrease shall resume the status that they had prior to the adoption of the resolution originally fixing the number of shares of such series.

VI.

For the management of the business and for the conduct of the affairs of the Corporation, and in further definition, limitation and regulation of the powers of the Corporation, of its directors and of its stockholders or any class thereof, as the case may be, it is further provided that:

SECTION 1. BOARD OF DIRECTORS.

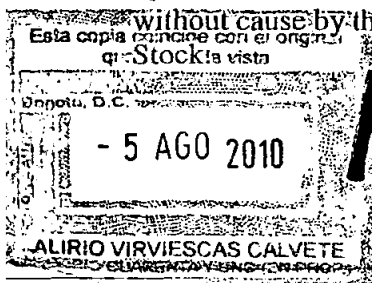
(a) **Management Of Corporation.** The management of the business and the conduct of the affairs of the Corporation shall be vested in its Board of Directors. The number of directors which shall constitute the whole Board of Directors shall be fixed exclusively by one or more resolutions adopted from time to time by the Board of Directors.

Notwithstanding any other provisions of this Certificate of Incorporation, each director shall serve until his successor is duly elected and qualified or until his death, resignation or removal. No decrease in the number of directors constituting the Board of Directors shall shorten the term of any incumbent director.

(b) Removal.

(i) Prior to the Qualifying Record Date and subject to any limitations imposed by law, the Board of Directors, or any individual director, may be removed from office at any time, with or without cause, by the affirmative vote of the holders of a majority of the outstanding Voting Stock (as hereinafter defined).

(ii) On and after the Qualifying Record Date and subject to any limitations imposed by law, Section 1(b)(i) of this Article VI shall no longer apply and the Board of Directors or any individual director may be removed from office at any time (A) with cause by the affirmative vote of the holders of a majority of the outstanding Voting Stock; or (B)



(c) **Vacancies.** Any vacancies on the Board of Directors resulting from death, resignation, disqualification, removal or other causes shall be filled by either (i) the affirmative vote of the holders of a majority of the Voting Stock voting together as a single class; or (ii) by the affirmative vote of a majority of the remaining directors then in office, even though less than a quorum of the Board of Directors. Newly created directorships resulting from any increase in the number of directors shall, unless the Board of Directors determines by resolution that any such newly created directorship shall be filled by the stockholders, be filled only by the affirmative vote of the directors then in office, even though less than a quorum of the Board of Directors. Any director elected in accordance with the preceding sentence shall hold office for the remainder of the full term of the class of directors in which the new directorship was created or the vacancy occurred and until such director's successor shall have been elected and qualified.

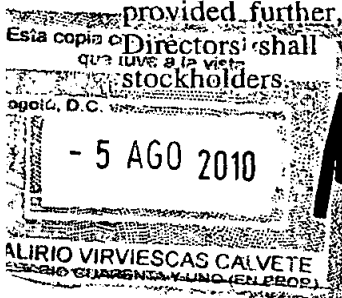
SECTION 2. CUMULATIVE VOTING.

(a) Prior to the date upon which the Corporation is no longer subject to Section 2115 of the California Corporations Code (the "Qualifying Record Date"), every stockholder entitled to vote in any election of directors of the Corporation may cumulate such stockholder's votes and give one candidate a number of votes equal to the number of directors to be elected multiplied by the number of votes to which the stockholder's shares are otherwise entitled, or distribute the stockholder's votes on the same principle among as many candidates as such stockholder thinks fit. No stockholder, however, may cumulate such stockholder's votes for one or more candidates unless (i) the names of such candidates have been properly placed in nomination, in accordance with the Bylaws of the Corporation, prior to the voting, (ii) the stockholder has given advance notice to the Corporation of the intention to cumulate votes in accordance with the Bylaws, and (iii) the stockholder has given proper notice to the other stockholders at the meeting, prior to voting, of such stockholder's intention to cumulate such stockholder's votes. If any stockholder has given proper notice, all stockholders may cumulate their votes for any candidates who have been properly placed in nomination. The candidates receiving the highest number of votes of the shares entitled to be voted for them up to the number of directors to be elected by such shares shall be declared elected.

(b) On and after the Qualifying Record Date, cumulative voting shall no longer be available to the stockholders of the Corporation.

SECTION 3. GENERAL.

(a) The Bylaws may be altered or amended or new Bylaws adopted by the affirmative vote of at least 66-2/3% of the voting power of all of the then-outstanding shares of the Voting Stock. In furtherance and not in limitation of the power conferred by statute, the Board of Directors is expressly authorized to adopt, amend, supplement or repeal the Bylaws. The Board of Directors may from time to time make, amend, supplement or repeal the Bylaws; provided, however, that the stockholders may change or repeal any Bylaw adopted by the Board of Directors by the requisite affirmative vote of stockholders as set forth in the Bylaws; and, provided further, that no amendment or supplement to the Bylaws adopted by the Board of Directors shall vary or conflict with any amendment or supplement thus adopted by the stockholders.



(b) The directors of the Corporation need not be elected by written ballot unless the Bylaws so provide.

(c) No action shall be taken by the stockholders of the Corporation except at an annual or special meeting of stockholders called in accordance with the Bylaws, and no action shall be taken by the stockholders by written consent.

(d) Advance notice of stockholder nominations for the election of directors and of business to be brought by stockholders before any meeting of the stockholders of the Corporation shall be given in the manner provided in the Bylaws of the Corporation.

VII.

No holder of shares of stock of the Corporation shall have any preemptive or other right, except as such rights are expressly provided by contract, to purchase or subscribe for or receive any shares of any class, or series thereof, of stock of the Corporation, whether now or hereafter authorized, or any warrants, options, bonds, debentures or other securities convertible into, exchangeable for or carrying any right to purchase any share of any class, or series thereof, of stock; but such additional shares of stock and such warrants, options, bonds, debentures or other securities convertible into, exchangeable for or carrying any right to purchase any shares of any class, or series thereof, of stock may be issued or disposed of by the Board of Directors to such persons, and on such terms and for such lawful consideration, as in its discretion it shall deem advisable or as the Corporation shall have by contract agreed.

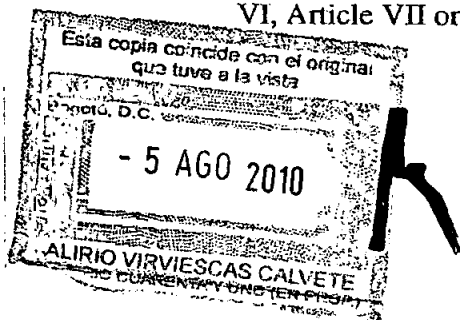
VIII.

The Corporation is to have perpetual existence.

IX.

A. The Corporation reserves the right to amend, alter, change or repeal any provision contained in this Certificate of Incorporation, in the manner now or hereafter prescribed by statute, except as provided in paragraph (b) of this Article IX, and all rights conferred upon the stockholders herein are granted subject to this reservation.

B. Notwithstanding any other provisions of this Certificate of Incorporation or any provision of law which might otherwise permit a lesser vote or no vote, but in addition to any affirmative vote of the holders of any particular class or series of the Voting Stock required by law, this Certificate of Incorporation or any Preferred Stock Designation, the affirmative vote of the holders of at least 66-2/3% of the voting power of all of the then-outstanding shares of the Voting Stock, voting together as a single class, shall be required to alter, amend or repeal Article VI, Article VII or Article IX.



Los abajo firmados,

Gilead Sciences, Inc.

The undersigned, Gilead Sciences, Inc.

con domicilio en

333 Lakeside Drive, Foster City,
California 94404, Estados Unidos de America.

domiciled at 333 Lakeside Drive, Foster City,
California 94404, United States of America

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para presentarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

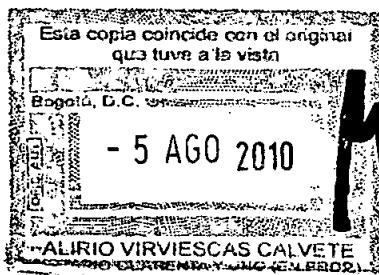
Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Dado y firmado

26 de Febrero de 2010.

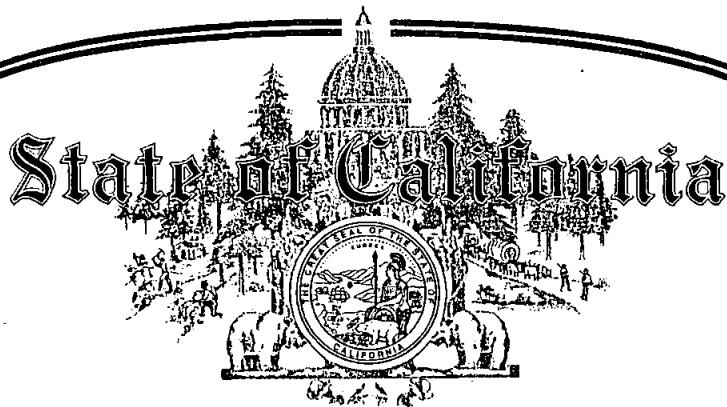


Given and signed this 26th day of

February, 2010.

Frank P. Grassler

Frank P. Grassler
Vice President, Intellectual Property



SECRETARY OF STATE

Requested for use in Colombia.

Not for use within the United States of America.

The purpose of the Apostille is to certify the authenticity of the signature of the official signing the document, the capacity in which the official signing the document has acted, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp.

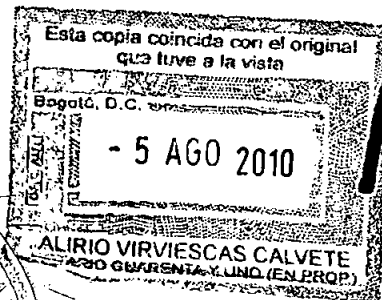
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America
This public document
2. has been signed by Robin Torres
3. acting in the capacity of Notary Public, State of California
4. bears the seal/stamp of Robin Torres, Notary Public,
State of California

CERTIFIED

5. At Sacramento, California
6. the 4th day of March 2010
7. by Deputy Secretary of State, State of California
8. No. 789638
9. Seal/Stamp:



10. Signature

John Bowen
Secretary of State

BY *AS*

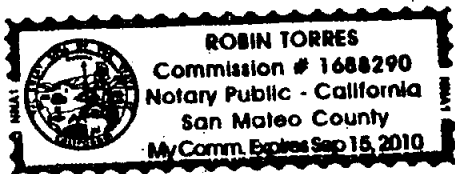


CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California

County of San Mateo

On February 26, 2010 before me, Robin Torres Notary Public
Date Here Insert Name and Title of the Officer
personally appeared Frank P. Grassler
Name(s) of Signer(s)



who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature Robin Torres
Signature of Notary Public

Place Notary Seal Above

OPTIONAL

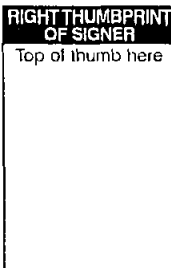
Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Description of Attached Document

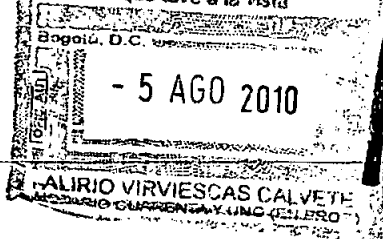
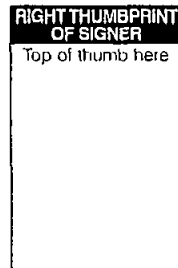
Title or Type of Document: Power of Attorney
Document Date: February 26, 2010 Number of Pages: 1
Signer(s) Other Than Named Above:

Capacity(ies) Claimed by Signer(s)

Signer's Name:
Individual
Corporate Officer — Title(s):
Partner — Limited General
Attorney in Fact
Trustee
Guardian or Conservator
Other:
Signer Is Representing:



Signer's Name:
Individual
Corporate Officer — Title(s):
Partner — Limited General
Attorney in Fact
Trustee
Guardian or Conservator
Other:
Signer Is Representing:



GILEAD SCIENCES, INC.

CERTIFICATE OF INCUMBENCY

I, Brett A. Pletcher, do hereby certify that the person listed below holds the office in GILEAD SCIENCES, INC., a Delaware corporation (the "Company"), indicated opposite his name on the date hereof and that the signature appearing opposite his name is the genuine signature of such person.

Name	Office	Signature
Frank P. Grassler	Vice President, Intellectual Property	<u>Frank P. Grassler</u>

IN WITNESS WHEREOF, I have executed this certificate as of this 26th day of February, 2010.

By: Brett A. Pletcher

Name: Brett A. Pletcher

Title: Vice President, General Counsel

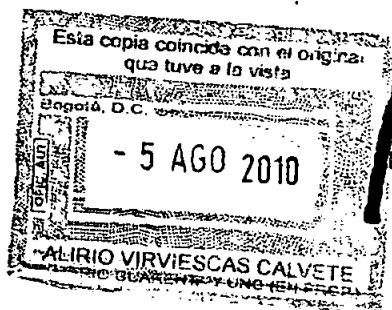
I, Gregg H. Alton, Executive Vice President, Corporate and Medical Affairs of the Company, do hereby certify that Brett A. Pletcher, is the duly appointed, qualified and acting Assistant Secretary of the Company and that the signature above is his genuine signature.

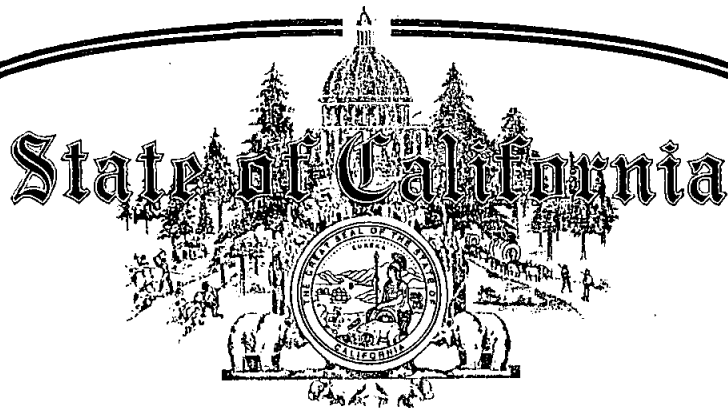
IN WITNESS WHEREOF, I have executed this Certificate of Incumbency as of this 2nd day of March, 2010.

By: Gregg H. Alton

Name: Gregg H. Alton

Title: Executive Vice President,
Corporate and Medical Affairs





SECRETARY OF STATE

Requested for use in Colombia.

Not for use within the United States of America.

The purpose of the Apostille is to certify the authenticity of the signature of the official signing the document, the capacity in which the official signing the document has acted, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp.

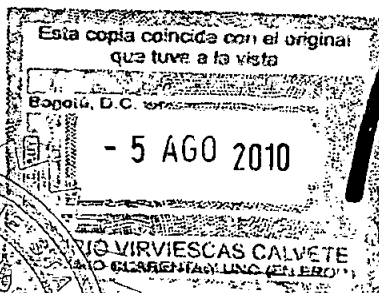
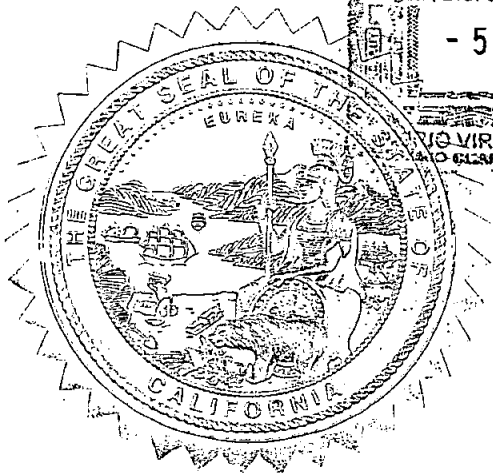
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America
This public document
2. has been signed by Robin Torres
3. acting in the capacity of Notary Public, State of California
4. bears the seal/stamp of Robin Torres, Notary Public,
State of California

CERTIFIED

5. At Sacramento, California
6. the 4th day of March 2010
7. by Deputy Secretary of State, State of California
8. No. 789639
9. Seal/Stamp:



10. Signature

John Bowen
Secretary of State

BY *CAJ*



CALIFORNIA JURAT WITH AFFIANT STATEMENT

- ☒ See Attached Document (Notary to cross out lines 1-6 below)
☐ See Statement Below (Lines 1-5 to be completed only by document signer[s], not Notary)

1
2
3
4
5
6

Signature of Document Signer No. 1 _____ Signature of Document Signer No. 2 (if any) _____

State of California

County of San Mateo

Subscribed and sworn to (or affirmed) before me on this

26th day of February, 2010, by
Date Month Year
(1) Brett A. Fletcher
Name of Signer

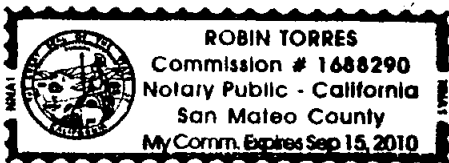
proved to me on the basis of satisfactory evidence
to be the person who appeared before me (.) (.)

(and

(2) _____
Name of Signer

proved to me on the basis of satisfactory evidence
to be the person who appeared before me.)

Signature Robin Torres
Signature of Notary Public



Place Notary Seal Above

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove
valuable to persons relying on the document and could prevent
fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Further Description of Any Attached Document

Title or Type of Document: Certificate of Incumbency

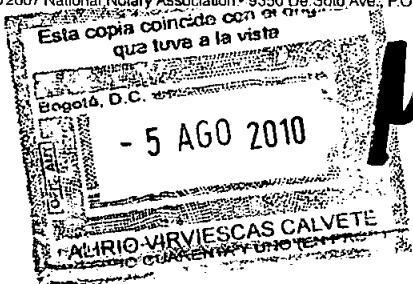
Document Date: February 26, 2010 Number of Pages: 1

Signer(s) Other Than Named Above: Frank P. Grosser and
Gregg H. Alton

RIGHT THUMBPRINT OF SIGNER #1
Top of thumb here

RIGHT THUMBPRINT OF SIGNER #2
Top of thumb here

©2007 National Notary Association • 9350 De Soto Ave., P.O. Box 2402 • Chatsworth, CA 91313-2402 • www.NationalNotary.org Item #5910 Reorder: Call Toll-Free 1-800-876-6827





SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT

(21) No. de solicitud:	(51) Int Cl:	A61K 31/495
(22) Fecha de solicitud:	(71) Solicitante(s):	GILEAD SCIENCES, INC.
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha
	12/030,468	13-02-08
(33) País		US
(72) Inventor(es):	WANG, Whedy; PROKOPCZUK, Ewa; BELARDINELLI, Luiz; LANGE Louis; JERLING, Markus; WOLFF, Andrew.	
(74) Apoderado:	ALICIA LLORED A RICAURTE	
(85) Fecha limite inicio fase nacional:	13-09-2010	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		
Fecha de presentación de la solicitud:	12-02-09	
No. de solicitud:	PCT/US2009/033950	
(87) Publicación internacional		
Fecha:	20-08-09	
No. publicación:	WO 2009/102886 A1	
(54) Titulo:	"USO DE RANOLAZINA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES"	

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Un método para reducir arritmias asociadas con intervención coronaria en un paciente, el cual comprende administrar una composición farmacéutica que comprende ranolazina antes de la intervención coronaria.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) No. de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 11-08-2010

(51) Clasificación Internacional: A61K 31/495

(71) Solicitante(s): **GILEAD SCIENCES, INC.**

(72) Inventor(es): WANG, Whedy; PROKOPCZUK, Ewa; BELARDINELLI, Luiz; LANGE Louis; JERLING, Markus; WOLFF, Andrew.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad

(31) No. Prioridad
12/030,468

(32) Fecha
13-02-08

(33) País
US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 13-09-2010

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 12-02-09
No. de solicitud: PCT/US2009/033950

(87) Publicación internacional

Fecha: 20-08-09

N° publicación: WO 2009/102886 A1

(54) Título: "USO DE RANOLAZINA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES"



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 11-08-2010

(51) Clasificación Internacional: A61K 31/495

(71) Solicitante(s): **GILEAD SCIENCES, INC**

(72) Inventor(es): WANG, Whedy; PROKOPCZUK, Ewa; BELARDINELLI, Luiz; LANGE Louis; JERLING, Markus; WOLFF, Andrew.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	12/030,468	13-02-08	US

(85) Fecha limite inicio fase nacional: 13-09-2010

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 12-02-09
No. de solicitud: **PCT/US2009/033950**

(87) Publicación internacional:

Fecha: 20-08-09
No. Publicación : **WO 2009/102886 A1**

FIGURA CARACTERISTICA
6 X 6 cm

(54) Título: **"USO DE RANOLAZINA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES"**

(57) Resumen:

Un método para reducir arritmias asociadas con intervención coronaria en un paciente, el cual comprende administrar una composición farmacéutica que comprende ranolazina antes de la intervención coronaria.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 07-0238-1CWO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/US2009/033950	International filing date (day/month/year) 12/02/2009	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 13/02/2008
Applicant CV THERAPEUTICS, INC.		

This International search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings;

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2009/033950

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

Disclosed is a method for reducing arrhythmias associated with coronary intervention in a patient comprising administering a pharmaceutical composition comprising ranolazine prior to the coronary intervention

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2009/033950

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/495 A61P9/06

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)
A61K

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 practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, SCISEARCH

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2008/100992 A (CV THERAPEUTICS INC [US]; JERLING MARCUS [SE]) 21 August 2008 (2008-08-21) paragraph [0076] paragraph [0089] paragraph [0092] paragraphs [0095] - [0097] paragraphs [0117], [0118] paragraph [0122] paragraphs [0124] - [0135] ----- -/--	1-14



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *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)
- *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

- *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
- *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
- *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.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 May 2009

Date of mailing of the international search report

03/06/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Herdemann, Matthias

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/033950

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2008/147417 A (CV THERAPEUTICS INC [US]; JERLING MARCUS [SE]; WOLFF ANDREW [US]) 4 December 2008 (2008-12-04) paragraph [0080] paragraph [0088] paragraphs [0092] - [0094] paragraphs [0113], [0114] paragraph [0116] paragraphs [0118] - [0129] paragraph [0133] paragraph [0160] -----	1-14
A	EP 1 226 830 A (PFIZER PROD INC [US]) 31 July 2002 (2002-07-31) paragraphs [0010], [0022]; claims 1,5,6 paragraphs [0053], [0054] -----	1-14
A	WO 03/086401 A (CV THERAPEUTICS INC [US]) 23 October 2003 (2003-10-23) page 7, line 1 - page 10, line 24 -----	1-14
A	MORROW DAVID A ET AL: "Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes - The MERLIN-TIMI 36 randomized trial" JAMA THE JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION, AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION, US, vol. 297, no. 16, 25 April 2007 (2007-04-25), pages 1775-1783;E1, XP002480268 ISSN: 0098-7484 table 3 -----	1-14

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

31

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2009/033950

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008100992	A	21-08-2008	US 2008214555 A1	04-09-2008
			US 2009111826 A1	30-04-2009
			US 2008214556 A1	04-09-2008
			WO 2008118552 A1	02-10-2008
			WO 2008101002 A1	21-08-2008
WO 2008147417	A	04-12-2008	NONE	
EP 1226830	A	31-07-2002	AU 1197802 A	01-08-2002
			CA 2369212 A1	25-07-2002
			CN 1370531 A	25-09-2002
			HU 0200253 A2	28-10-2002
			JP 2002275096 A	25-09-2002
			KR 20020062842 A	31-07-2002
			NZ 516792 A	26-09-2003
			PL 351865 A1	29-07-2002
			ZA 200200597 A	23-07-2003
WO 03086401	A	23-10-2003	AT 397932 T	15-07-2008
			AU 2003230810 A1	27-10-2003
			AU 2009201065 A1	09-04-2009
			CA 2481192 A1	23-10-2003
			CN 1646127 A	27-07-2005
			DK 1490066 T3	13-10-2008
			EP 1490066 A1	29-12-2004
			ES 2304507 T3	16-10-2008
			JP 2005528393 T	22-09-2005
			MX PA04009637 A	14-07-2005
			NZ 535610 A	26-05-2006
			PT 1490066 E	22-07-2008
			SI 1490066 T1	31-10-2008

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
20 August 2009 (20.08.2009)

(10) International Publication Number
WO 2009/102886 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 31/495 (2006.01) A61P 9/06 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2009/033950

(22) International Filing Date:
12 February 2009 (12.02.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
12/030,468 13 February 2008 (13.02.2008) US

(71) Applicant (for all designated States except US): CV
THERAPEUTICS, INC. [US/US]; 3172 Porter Drive,
Palo Alto, CA 94304 (US).

(72) Inventors: and

(75) Inventors/Applicants (for US only): WANG, Whedy
[US/US]; 180 Cherokee Way, Portola Valley, CA 94028
(US). PROKOPCZUK, Ewa [US/US]; 3765 Deer Trail
Ct., Danville, CA 94506 (US). BELARDINELLI, Lutz
[US/US]; 205 Manzanita Ave., Palo Alto, CA 94306
(US). LANGE, Louis [US/US]; 3172 Porter Drive, Palo
Alto, CA 94304 (US). JERLING, Markus [SE/SE];
Stavgardsgatan 30, S-167 56 Bromma (SE). WOLFF,
Andrew; 2140 Taylor Street #803, San Francisco, CA
94133 (US).

(74) Agents: HARTRUM, Elin, J. et al.; CV Therapeutics,
Inc., 3172 Porter Drive, Palo Alto, CA 94304 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ,
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: USE OF RANOLAZINE FOR THE TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES

(57) Abstract: Disclosed is a method for reducing arrhythmias associated with coronary intervention in a patient comprising ad-
ministering a pharmaceutical composition comprising ranolazine prior to the coronary intervention.

WO 2009/102886 A1

TRADUCCION OFICIAL No. 2010-08-11-428
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Referencia No.: 07-0238-1CWO

Por el presente certifico que este documento o derecho se transmite por facsímile a International Bureau of WIPO en la fecha indicada a continuación y es dirigido a 011-41-22-338-8370, International Bureau of WIPO, 34, chemin des Colombettes, 1211 Geneva 20, Switzerland.

Fecha: 7/29/2010

Firma: ilegible

OFICINA DE PROPIEDAD INTELECTUAL MUNDIAL
OFICINA INTERNACIONAL

En re solicitud de CV THERAPEUTICS, INC.
Solicitud Internacional No.: PCT/US2009/033950
Fecha de Registro Internacional: 12 de febrero de 2009 (12.02.2009)
Para: USO DE RANOLAZINA PARA EL TRATAMIENTO DE
ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Confirmación No.: 5750

Atn.: Operaciones PCT
International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20
Switzerland

SOLICITUD PARA REGISTRAR UN CAMBIO BAJO LA REGLA 92bis

Estimado Señor o Señora:

Se solicita que el nombre del solicitante, CV THERAPEUTICS, INC., sea modificado y registrado para que se lea: GILEAD SCIENCES, INC., de conformidad con la Regla 92bis.1(a)(i).

Además, se solicita que la dirección del solicitante GILEAD SCIENCES, INC. sea modificada y registrada para que se lea: 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404, Estados Unidos de América, de conformidad con la Regla 92bis.1(a)(i).

Esta solicitud se hace dentro del límite de tiempo a que hace referencia la Regla 92bis.1(a)(i). Si se desea información adicional, favor ponerse en contacto con el suscrito en la dirección y número de facsímile dado a continuación.

Se solicita el IB para transmitir el cambio anterior a las oficinas designadas y/o elegidas apropiadas. Favor expedir el formato(s) PCT/IB/306 confirmando el registro del cambio solicitado anteriormente tan pronto sea posible.

Su ayuda con esta solicitud internacional se agradece enormemente.

Presentado respetuosamente,

Fecha: 7/29/10

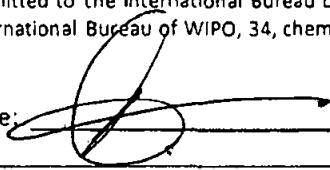
Por: (firma: ilegible)
J. Elin Hartrum (Reg. No. 43,663)

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 11 de agosto de 2010, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MIN JUSTICIA
(Firma)
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

I hereby certify that this paper or fee is being facsimile transmitted to the International Bureau of WIPO on the date indicated below and is addressed to 011-41-22-338-8270, International Bureau of WIPO, 34, chemin des Colombettes, 1211 Geneva 20, Switzerland.

Date: 7/24/2009

Signature: 

**WORLD INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE
INTERNATIONAL BUREAU**

In re application of **CV THERAPEUTICS, INC.**
Int'l Appl. No.: **PCT/US2009/033950**
Int'l Filing Date: **12 February 2009 (12.02.2009)**
For: **USE OF RANOLAZINE FOR THE TREATMENT OF
CARDIOVASCULAR DISEASES**
Confirmation No.: **5750**

Attn: PCT Operations
International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20
Switzerland

REQUEST FOR RECORDING OF A CHANGE UNDER RULE 92bis

Dear Sir or Madam:

It is requested that the name of the applicant, **CV THERAPEUTICS, INC.**, be amended and recorded to read: **GILEAD SCIENCES, INC.** pursuant to Rule 92bis.1(a)(i).

Further, it is requested that the address of the applicant, **GILEAD SCIENCES, INC.**, be amended and recorded to read: **333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404, United States of America** pursuant to Rule 92bis.1(a)(i).

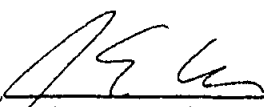
This request is being made within the time limit referred to in Rule 92bis.1(a)(i). If additional information is desired, please contact the undersigned at the address and facsimile number provided below.

The IB is requested to transmit the above change to the appropriate designated and/or elected offices. Please issue form(s) PCT/IB/306 confirming the recordation of the change requested above **as soon as possible**.

Your assistance with this international application is greatly appreciated.

Respectfully submitted,

Date: 7/29/10

By: 
J. Elin Hartrum (Reg. No. 43,663)

USO DE RANOLAZINA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Se revela un método para reducir arritmias asociadas con intervención coronaria en un paciente, que comprende administrar una composición farmacéutica que comprende ranolazina antes de la intervención coronaria.

USO DE RANOLAZINA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

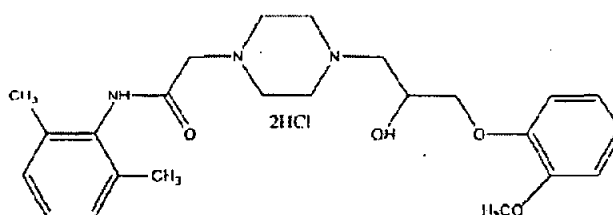
[0001] Esta invención reivindica prioridad a la Solicitud de Patente U.S. No. 12/030,468, presentada el 13 de Febrero de 2008, cuya totalidad se encuentra aquí incorporada mediante referencia.

Campo de la Invención

[0002] Esta invención se relaciona con métodos para tratar pacientes coronarios que sufren de enfermedades cardiovasculares que comprenden administrar ranolazina a estos pacientes. En una realización, los pacientes se presentan sufriendo de una o más condiciones asociadas con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. En otra realización, el paciente que se presenta está experimentando un evento coronario agudo. En un ejemplo de esta realización, esta invención provee un método para titular el paciente a una concentración de ranolazina en suero efectiva mediante un esquema de infusión intravenosa para lograr resultados terapéuticos. En un ejemplo adicional de esta realización, esta invención provee tratamiento a largo plazo de un paciente con ranolazina oral. En aún otra realización, esta invención se relaciona con un método para inhibir un evento coronario sin evaluación del segmento ST en un paciente de alto riesgo coronario tratado previamente para un evento coronario agudo sin elevación del segmento ST tratando el paciente con ranolazina oral. En una realización adicional, esta invención provee tratamiento de la diabetes disminuyendo el HbA1c en plasma en un paciente diabético, pre-diabético, o no diabético que sufre de al menos una enfermedad cardiovascular, que comprende administrar ranolazina a estos pacientes. En un aspecto de composición, esta invención está dirigida a una formulación IV adecuada para uso en el esquema de infusión intravenoso descrito anteriormente.

Descripción de la Técnica

[0003] La Patente U.S. No. 4,567,264, cuya descripción está aquí incorporada mediante referencia en su totalidad, revela ranolazina, ($\pm$)-N-(2,6-dimetilfenil)-4-[2-hidroxi-3-(2-metoxifenoxi)-propil]-1-piperazinacetamida, y sus sales farmacéuticamente aceptables, y su uso en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, incluyendo arritmias, angina variante e inducida por ejercicio, e infarto al miocardio. En su forma de sal de diclorhidrato, la ranolazina está representada por la formula:



[0004] Esta patente también revela formulaciones intravenosas (IV) de diclorhidrato de ranolazina que comprenden además propilen glicol, polietilen glicol 400, Tween 80 y 0.9% de solución salina.

[0005] La Patente U.S. No. 5,506,229, que está aquí incorporada mediante referencia en su totalidad, revela el uso de ranolazina y sus sales farmacéuticamente aceptables y ésteres para el tratamiento de tejidos que experimentan un insulto físico o químico, incluyendo cardioplegia, lesión hipóxica o por reperusión a músculo cardíaco o esquelético o tejido cerebral, y para uso en transplantes. Se revelan formulaciones orales y parenterales, incluyendo formulaciones de liberación controlada. En particular, el Ejemplo 7D de la Patente U.S. No. 5,506,229 describe una formulación de liberación controlada en forma de cápsula que comprende microesferas de ranolazina y celulosa microcristalina recubierta con polímeros de control de liberación. Esta

patente también revela formulaciones IV de ranolazina las cuales en el extremo inferior comprenden 5 mg de ranolazina por mililitro de una solución IV que contiene aproximadamente 5% en peso de dextrosa. Y en el extremo superior, se revela una solución IV que contiene 200 mg de ranolazina por mililitro de una solución IV que contiene aproximadamente 4% en peso de dextrosa.

[0006] La ruta de administración preferida en este momento para ranolazina y sus sales farmacéuticamente aceptables y ésteres es oral. Una forma de dosificación oral típica es una tableta comprimida, una cápsula de gelatina dura rellena con una mezcla en polvo o granulado, o una cápsula de gelatina blanda (softgel) rellena con una solución o suspensión. La patente U.S. No. 5,472,707, cuya descripción está aquí incorporada mediante referencia en su totalidad, revela una formulación oral de alta dosis que emplea ranolazina líquida superenfriada como una solución de relleno para una cápsula de gelatina dura o softgel.

[0007] La Patente U.S. No. 6,503,911, cuya descripción está aquí incorporada mediante referencia en su totalidad, revela formulaciones de liberación sostenida que supera el problema de producir un nivel en plasma satisfactorio de ranolazina mientras la formulación viaja a través de un ambiente ácido en el estómago y un ambiente más básico a través del intestino, y ha probado ser muy efectiva para proveer los niveles en plasma que son necesarios para el tratamiento de angina y otras enfermedades cardiovasculares.

[0008] La Patente U.S. No. 6,852,724, cuya descripción está aquí incorporada mediante referencia en su totalidad, revela métodos para tratar enfermedades cardiovasculares, incluyendo arritmias variantes y angina inducida por ejercicio e infarto al miocardio.

[0009] La Publicación de Solicitud de Patente U.S. Número 2006/0177502, cuya descripción está aquí incorporada mediante referencia en su totalidad, revela formas orales de dosificación de liberación sostenida en las cuales la ranolazina está presente en 35-50%, preferiblemente 40-45% de ranolazina. En una realización, las formulaciones de liberación sostenida de ranolazina de la invención incluyen un aglutinante dependiente de pH; un aglutinante independiente de pH; y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Aglutinantes dependientes de pH adecuados incluyen, pero no se limitan a, un copolímero de ácido metacrílico, por ejemplo Eudragit® (Eudragit® L100- 55, pseudolatex de Eudragit® L100-55, y similares) parcialmente neutralizado con una base fuerte, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, o hidróxido de amonio, en una cantidad suficiente para neutralizar el copolímero de ácido metacrílico hasta una medida de aproximadamente 1-20%, por ejemplo aproximadamente 3-6%. Aglutinantes independientes de pH adecuados incluyen, pero no se limitan a, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), por ejemplo HPMC Methocel® E10M grado Premium o Methocel® E4M grado Premium. Excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen estearato de magnesio y celulosa microcristalina (Avicel® pH101).

[0010] En situaciones agudas o de emergencia en las cuales un paciente está o ha experimentado recientemente un evento de enfermedad cardiovascular agudo, existe una necesidad de estabilizar inicialmente y rápidamente al paciente. Una vez el paciente ha sido estabilizado, existe una necesidad de mantener la estabilidad del paciente proporcionando tratamiento durante un período de tiempo extendido.

[0011] Por lo tanto, existe una necesidad de un método de tratamiento para pacientes que sufren de un evento de enfermedad cardiovascular aguda que comprende administrar ranolazina en una formulación intravenosa (IV)

seguida por una formulación oral que provee concentraciones en plasma terapéuticamente efectivas de ranolazina en humanos.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0012] Esta invención está dirigida, en parte, al descubrimiento que la infusión rápida de una formulación IV que comprende concentraciones seleccionadas de ranolazina en un paciente que presenta una o más condiciones asociadas con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST es efectiva para tratar la(s) condición (es) rápidamente.

[0013] En un primer aspecto, esta invención se relaciona con un método para el tratamiento de un paciente que sufre de un evento de enfermedad cardiovascular aguda. En una realización adicional de este aspecto, el paciente que sufre de un evento de enfermedad cardiovascular aguda exhibe una o más condiciones asociadas con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. En una realización adicional de este aspecto, el paciente que sufre de un evento de enfermedad cardiovascular aguda exhibe dos o más condiciones asociadas con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. En una realización adicional de este aspecto, el paciente que sufre de un evento de enfermedad cardiovascular aguda exhibe tres o más condiciones asociadas con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

[0014] En un segundo aspecto, esta invención se relaciona con un método para estabilizar un paciente que sufre de un evento de enfermedad cardiovascular aguda que comprende administrar una solución IV que comprende una concentración seleccionada de ranolazina.

[0015] En un tercer aspecto, esta invención se relaciona con un método para estabilizar un paciente que sufre de un evento de enfermedad cardiovascular aguda que comprende administrar una solución IV de una concentración seleccionada de ranolazina por un período de preferiblemente hasta aproximadamente 96 horas.

[0016] En un cuarto aspecto, esta invención se relaciona con un método para el tratamiento de un paciente estabilizado que sufre de un evento de enfermedad cardiovascular aguda cuyo método comprende la administración de una formulación oral de liberación sostenida de ranolazina.

[0017] en un quinto aspecto, esta invención se relaciona con un método para el tratamiento de un paciente que sufre de un evento de enfermedad cardiovascular aguda, dicho paciente ha sido estabilizado y dicho paciente debe continuar tratando su enfermedad cardiovascular después de ser estabilizado.

[0018] En un sexto aspecto, esta invención se relaciona con un método para el tratamiento de isquemia recurrente en un paciente, que comprende administrar una cantidad reductora de isquemia de ranolazina.

[0019] En un séptimo aspecto, esta invención se relaciona con un método para el tratamiento de infarto al miocardio sin elevación del segmento (NSTEMI).

[0020] En un octavo aspecto, esta invención se relaciona con un método para el tratamiento de angina inestable (UA).

[0021] En un noveno aspecto, esta invención se relaciona con un método para inhibir un evento coronario adicional asociado con síndrome

coronario agudo en un paciente coronario previamente tratado para un evento coronario asociado con síndrome agudo coronario, tratando el paciente con ranolazina oral.

[0022] En un décimo aspecto, esta invención se relaciona con el uso de una infusión intravenosa (IV) (administración) de ranolazina para estabilizar un paciente que sufre de condiciones cardiovasculares agudas seguida por formulaciones orales de liberación sostenida de ranolazina una vez el paciente es estabilizado.

[0023] En un décimo primer aspecto, esta invención se relaciona con el tratamiento de un paciente que sufre de un evento de enfermedad cardiovascular aguda a) iniciando la administración de una solución IV a dicho paciente, en donde dicha solución IV comprende una concentración seleccionada de ranolazina de aproximadamente 1.5 a aproximadamente 3.0 mg por mililitro; b) titulando la administración IV de la solución de ranolazina IV al paciente, que comprende: i) una cantidad suficiente de solución IV para proveer de aproximadamente 200 mg de ranolazina liberada al paciente un período de aproximadamente a 1 hora; ii) seguida por cualquiera de: una cantidad suficiente de la solución IV para proporcionar aproximadamente 80 mg de ranolazina por hora; o si dicho paciente está sufriendo de insuficiencia renal, una cantidad suficiente de la solución IV para proporcionar 40 mg de ranolazina por hora, y c) mantener la titulación de b) hasta que el paciente se haya estabilizado, lo que ocurre típicamente dentro de aproximadamente 12 a aproximadamente 96 horas.

[0024] En un décimo segundo aspecto, el pH de la solución IV del onceavo aspecto es mantenido a un pH fisiológicamente aceptable, y la solución IV comprende además cualquiera de dextrosa monohidrato, preferiblemente a una concentración de aproximadamente 4.6 a

aproximadamente 5.2 por ciento en peso y más preferiblemente a una concentración de aproximadamente 4.8 a aproximadamente 5.0 por ciento en peso, o cloruro de sodio preferiblemente a una concentración de aproximadamente 0.8 a aproximadamente 1.0 por ciento en peso, y más preferiblemente a una concentración de aproximadamente 0.9 por ciento en peso.

[0025] En un décimo tercer aspecto, esta invención se relaciona con un paciente que sufre de un evento de enfermedad cardiovascular aguda a) iniciando la administración de una solución IV a dicho paciente, en donde dicha solución IV comprende una concentración seleccionada de ranolazine de aproximadamente 1.5 a aproximadamente 3.0 mg por mililitro; b) titulando la administración IV de la solución de ranolazina IV al paciente que comprende: i) una cantidad suficiente de la solución IV para proporcionar aproximadamente 200 mg de ranolazina liberados al paciente durante un período de aproximadamente 1 hora; ii) seguida por cualquiera de: una cantidad suficiente de la solución IV para proveer aproximadamente 80 mg de ranolazina por hora; o si dicho paciente está sufriendo de insuficiencia renal, una cantidad suficiente de la solución IV para proveer aproximadamente 40 mg de ranolazina por hora; c) manteniendo la titulación de b) anterior hasta que el paciente haya sido estabilizado, lo cual ocurre típicamente entre aproximadamente 12 a aproximadamente 96 horas; y d) después de terminar la titulación en c) anterior, liberar ranolazina oralmente a dicho paciente.

[0026] En un décimo cuarto aspecto, el pH de la solución IV del treceavo aspecto es mantenido a un pH fisiológicamente estable y la solución IV comprende además cualquiera de dextrosa monohidrato, preferiblemente a una concentración de aproximadamente 4.6 a 5.2 por ciento en peso y más preferiblemente a una concentración de aproximadamente 4.8 a 5.0 por ciento en peso, o cloruro de sodio, preferiblemente a una concentración de

aproximadamente 0.8 a 1.0 por ciento en peso y más preferiblemente a una concentración de aproximadamente 0.9 por ciento en peso.

[0027] En un décimo quinto aspecto, esta invención se relaciona con un método para reducir la isquemia en un paciente antes de intervención coronaria. En este método, se administra a este paciente una solución IV que comprende una formulación intravenosa de ranolazina, preferiblemente, una cantidad reductora de isquemia, más preferiblemente de aproximadamente 1.5 a aproximadamente 3.0 mg de ranolazina por mililitro de solución IV.

[0028] En un décimo sexto aspecto, el pH de la solución IV del décimo quinto aspecto está a un pH fisiológicamente aceptable y la solución IV comprende además cualquiera de dextrosa monohidrato, preferiblemente a una concentración de aproximadamente 4.6 a aproximadamente 5.2 por ciento en peso, y más preferiblemente a una concentración de aproximadamente 4.8 a aproximadamente 5.0 por ciento en peso, o cloruro de sodio preferiblemente a una concentración de aproximadamente 0.8 a aproximadamente 1.0 por ciento en peso, y más preferiblemente a una concentración de aproximadamente 0.9 por ciento en peso.

[0029] En un décimo séptimo aspecto, esta invención se relaciona con un método para reducir isquemia en un paciente sometido a intervención coronaria. En este método, se administra a este paciente una solución IV que comprende una cantidad reductora de isquemia de ranolazina, preferiblemente de aproximadamente 1.5 a aproximadamente 3.0 mg de ranolazina por mililitro, en donde la administración de la solución IV es iniciada al menos aproximadamente 4 horas antes y preferiblemente aproximadamente 6 horas antes de dicha intervención, y en donde además la administración de la solución IV es mantenida por al menos aproximadamente 4 horas y

preferiblemente por al menos aproximadamente 6 horas después de dicha intervención.

[0030] En un décimo octavo aspecto, el pH de la solución IV del décimo séptimo aspecto está a un pH fisiológicamente aceptable y la solución IV comprende además cualquiera de dextrosa monohidrato, preferiblemente a una concentración de aproximadamente 4.6 a aproximadamente 5.2 por ciento en peso y más preferiblemente a una concentración de aproximadamente 4.8 a aproximadamente 5.0 por ciento en peso, o cloruro de sodio preferiblemente a una concentración de aproximadamente 0.8 a aproximadamente 1.0 por ciento en peso y más preferiblemente a una concentración de aproximadamente 0.9 por ciento en peso.

[0031] En un décimo noveno aspecto, esta invención se relaciona con soluciones IV que comprenden concentraciones de ranolazina de aproximadamente 1.5 a aproximadamente 3.0 mg de ranolazina por mililitro de solución IV. En una realización adicional de este aspecto, el pH de esta solución es mantenido a un pH fisiológicamente aceptable y la solución IV comprende además cualquiera de aproximadamente 4.6 a aproximadamente 5.2 por ciento en peso, y preferiblemente aproximadamente 4.8 a aproximadamente 5.0 por ciento en peso de dextrosa monohidrato, o aproximadamente 0.8 a aproximadamente 1.0 por ciento en peso y preferiblemente cerca de 0.9 por ciento en peso de cloruro de sodio (NaCl) para proveer una solución isotónica.

[0032] En un vigésimo aspecto, esta invención provee una solución patrón acuosa de ranolazina que puede ser agregada a un recipiente de solución IV estándar para proveer la concentración requerida de ranolazina. En este aspecto, se provee un recipiente de 20 cc que comprende una solución patrón de ranolazina que comprende aproximadamente 25 mg de ranolazina

por mililitro de solución y cualquiera de aproximadamente 36 mg de dextrosa monohidrato o cloruro de sodio suficiente para proveer aproximadamente 0.9 por ciento en peso de cloruro de sodio en la solución patrón. En una realización adicional de este aspecto, el pH de esta solución patrón es de 4 ± 0.20 .

[0033] En un vigésimo primer aspecto, esta invención provee uno o más fármacos que se usan en combinación con ranolazina.

[0034] En un vigésimo segundo aspecto, esta invención provee el tratamiento de pacientes que exhiben una o más condiciones asociadas con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST que también sufren de una o más enfermedades adicionales.

[0035] En un vigésimo tercer aspecto, esta invención provee un método de tratamiento de bradicardia o bradiarritmia en un paciente, que comprende administrar una cantidad efectiva de ranolazina reductora de bradicardia o bradiarritmia. En un ejemplo, la bradicardia es un episodio bradicárdico.

[0036] En un vigésimo cuarto aspecto, esta invención provee un método de tratamiento de taquicardia ventricular o arritmia ventricular en un paciente, que comprende administrar una cantidad efectiva de ranolazina reductora de taquicardia ventricular o arritmia ventricular.

[0037] En un vigésimo quinto aspecto, esta invención provee un método de tratamiento de fibrilación auricular en un paciente, que comprende administrar una cantidad efectiva de ranolazina reductora de fibrilación auricular.

[0038] Un vigésimo sexto aspecto de esta invención es un método para disminuir el nivel en plasma de HbA1c en un paciente diabético, pre-diabético o

no diabético que sufre de al menos una enfermedad cardiovascular, en donde la enfermedad cardiovascular es angina.

[0039] Un vigésimo séptimo aspecto de esta invención es un método para disminuir el nivel en plasma de HbA1c en un paciente diabético, pre-diabético o no diabético que sufre de al menos una enfermedad cardiovascular, en donde la enfermedad cardiovascular es angina crónica.

[0040] Un vigésimo octavo aspecto de esta invención es un método para disminuir el nivel en plasma de HbA1c en un paciente diabético, pre-diabético o no diabético que sufre de al menos una enfermedad cardiovascular, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de ranolazina.

[0041] un vigésimo noveno aspecto de esta invención es un método para disminuir el nivel de plasma de HbA1c en un paciente diabético, pre-diabético o no diabético que sufre de al menos una enfermedad cardiovascular, que comprende administrar de aproximadamente 250 mg bid a aproximadamente 2000 mg bid de ranolazina.

[0042] Un trigésimo aspecto de esta invención es un método para reducir consecuencias negativas de la diabetes, que comprende la administración de ranolazina.

[0043] Un trigésimo primer aspecto de esta invención es un método para retrasar o ralentizar el desarrollo de la diabetes que comprende la administración de ranolazina.

[0044] Un trigésimo segundo aspecto de esta invención es un método para retrasar el inicio de tratamiento de insulina que comprende la administración de ranolazina.

[0045] Un trigésimo tercer aspecto de esta invención es un método para reducir los niveles de HbA1c en un paciente sin conducir hipoglicemia, que comprende la administración de ranolazina.

[0046] Un trigésimo cuarto aspecto de esta invención es un método para retrasar o ralentizar el desarrollo de agravamiento de hiperglicemia en un paciente diabético, pre-diabético o no diabético que sufre de al menos una enfermedad cardiovascular, que comprende la administración de ranolazina.

[0047] Un trigésimo quinto aspecto de esta invención es un método para reducir o ralentizar el desarrollo de hiperglicemia en un paciente diabético, pre-diabético o no diabético que sufre de al menos una enfermedad cardiovascular, que comprende la administración de ranolazina.

[0048] En un trigésimo sexto aspecto, esta invención se relaciona con un método para reducir arritmias en un paciente que se somete a intervención coronaria. En este método, la ranolazina es administrada a este paciente antes de y/o durante la intervención coronaria. La ranolazina puede ser administrada como una forma de dosificación oral o como una solución IV que comprende una formulación intravenosa de ranolazina, preferiblemente, una cantidad reductora de arritmia, más preferiblemente de aproximadamente 1.5 a aproximadamente 3.0 mg de ranolazina por mililitro de solución IV.

[0049] En un trigésimo séptimo aspecto, el pH de la solución IV del aspecto trigésimo sexto está a un pH fisiológicamente aceptable y la solución IV comprende además cualquiera de dextrosa monohidrato, preferiblemente a una concentración de aproximadamente 4.6 a aproximadamente 5.2 por ciento en peso y más preferiblemente a una concentración de aproximadamente 4.8 a aproximadamente 5.0 por ciento en peso, o cloruro de sodio preferiblemente a

una concentración de aproximadamente 0.8 a aproximadamente 1.0 por ciento en peso y más preferiblemente a una concentración de aproximadamente 0.9 por ciento en peso.

[0050] Sin estar limitados por ninguna teoría, las concentraciones seleccionadas de ranolazina en las soluciones IV de cualquier aspecto de esta invención permiten al médico monitorear aquellos pacientes con insuficiencia renal o que desarrollan insuficiencia renal con el fin de titular rápidamente la cantidad de ranolazina descendente si la insuficiencia renal se vuelve un problema clínico.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0051] La Figura 1 muestra una gráfica de la incidencia acumulativa de muerte versus días de aleatorización para pacientes que no experimentan episodios, 1-2 episodios, y >2 episodios de isquemia recurrente.

[0052] La Figura 2 muestra una gráfica de la incidencia de isquemia recurrente severa, infarto al miocardio, y muerte cardiovascular en pacientes con diabetes o síndrome metabólico que se presentan con Síndrome Coronario Agudo sin Elevación del Segmento ST.

[0051] La Figura 3 muestra una gráfica de la incidencia de isquemia recurrente severa, infarto al miocardio, y muerte cardiovascular como una función del Puntaje de Riesgo TIMI y la presencia de isquemia detectada en el monitoreo de ECG Continuo (CECG) en pacientes admitidos con Síndrome Coronario Agudo sin Elevación del Segmento ST.

[0052] La Figura 4 muestra el tiempo desde la aleatorización a la primera ocurrencia de muerte cardiovascular (CV), infarto al miocardio (IM), o isquemia

recurrente para pacientes en placebo o ranolazina como el número de días de seguimiento vs. proporción de pacientes sin evento. Los datos para esta gráfica se muestran a continuación:

No. En riesgo	0 días	30 días	60 días	90 días	180 días	270 días	360 días	450 días	540 días
Placebo	3281	2945	2855	2791	2454	1843	1223	663	268
Ranolazina	3279	2965	2884	2814	2451	1831	1223	694	269

[0053] La Figura 5 muestra las tasas de riesgo acumulativas para la primera ocurrencia de muerte cardiovascular (CV), infarto al miocardio (MI), o isquemia recurrente para pacientes con placebo o ranolazina como el número de días de seguimiento vs. tasa de riesgo acumulativa. Los datos para esta gráfica se muestran a continuación:

No. En riesgo	0 días	30 días	60 días	90 días	180 días	270 días	360 días	450 días	540 días
Placebo	3281	2945	2855	2791	2454	1843	1223	663	268
Ranolazina	3279	2965	2884	2814	2451	1831	1223	694	269

[0054] La Figura 6 muestra el tiempo desde aleatorización a la primera ocurrencia de muerte cardiovascular (CV), infarto al miocardio (MI), o isquemia recurrente severa para pacientes con placebo o ranolazina como el número de días de seguimiento vs. proporción de pacientes sin evento. Los datos para esta gráfica se muestran a continuación:

88

No. En riesgo	0 días	30 días	60 días	90 días	180 días	270 días	360 días	450 días	540 días
Placebo	3281	2950	2869	2814	2519	1925	1303	716	290
Ranolazina	3279	2971	2899	2838	2501	1894	1278	722	281

[0055] La Figura 7 muestra las las tasas de riesgo acumulativas para la primera ocurrencia de muerte cardiovascular (CV), infarto al miocardio (IM), o isquemia recurrente severa para pacientes con placebo o ranolazina como el número de días de seguimiento vs. tasa de riesgo acumulativa. Los datos para esta gráfica se muestran a continuación:

No. En riesgo	0 días	30 días	60 días	90 días	180 días	270 días	360 días	450 días	540 días
Placebo	3281	2950	2869	2814	2519	1925	1303	716	290
Ranolazina	3279	2971	2899	2838	2501	1894	1278	722	281

[0056] La Figura 8 muestra el tiempo desde la aleatorización al fallo de terapia (muerte CV, IM, isquemia recurrente, Holter positivo por isquemia, hospitalización por nueva/empeoramiento de falla cardíaca, o ETT positiva temprana) para pacientes con placebo o ranolazina como el número de días de seguimiento vs. proporción de pacientes sin eventos. Los datos para esta gráfica se muestran a continuación.

No. En riesgo	0 días	30 días	60 días	90 días	180 días	270 días	360 días	450 días	540 días
Placebo	3281	2391	2321	2279	2009	1499	992	530	204
Ranolazina	3279	2440	2381	2317	2010	1469	977	546	202

[0057] La Figura 9 muestra las tasas de riesgo acumulativas por fallo de terapia (muerte CV, IM, isquemia recurrente, Holter positivo por isquemia, hospitalización por falla cardíaca nueva/empeoramiento, o ETT positiva temprana) para pacientes con placebo o ranolazina como el número de días de seguimiento vs. tasa de riesgo acumulativa. Los datos para esta gráfica se muestran a continuación:

No. En riesgo	0 días	30 días	60 días	90 días	180 días	270 días	360 días	450 días	540 días
Placebo	3281	2391	2321	2279	2009	1499	992	530	204
Ranolazina	3279	2440	2381	2317	2010	1469	977	546	202

[0058] La Figura 10 muestra el riesgo relativo de muerte CV, IM, o isquemia recurrente por subgrupo como la característica, el número de pacientes con esa característica y el porcentaje de pacientes con evento en el año uno para pacientes con placebo o ranolazina.

[0059] La Figura 11 muestra el riesgo relativo de muerte CV, IM, o isquemia recurrente severa por subgrupo como la característica, el número de pacientes con esa característica y el porcentaje de pacientes con evento en el año uno para pacientes con placebo o ranolazina.

87

[0060] La Figura 12 muestra los riesgos relativos de fallo de terapia por subgrupos como la característica, el número de pacientes con esa característica, y el porcentaje de pacientes con evento en el año uno para pacientes con placebo o ranolazina.

[0061] La Figura 13 muestra el tiempo desde aleatorización a mortalidad general para pacientes con placebo o ranolazina como el número de días de seguimiento vs. proporción de pacientes sin eventos. Los datos para esta gráfica se muestran a continuación:

No. En riesgo	0 días	30 días	60 días	90 días	180 días	270 días	360 días	450 días	540 días
Placebo	3273	3157	3127	3109	2851	2236	1556	878	367
Ranolazina	3268	3147	3121	3098	2836	2218	1533	889	355

[0062] La Figura 14 muestra las tasas de riesgo acumulativas por mortalidad general para pacientes con placebo o ranolazina como el número de días de seguimiento vs. tasa de riesgo acumulativa. Los datos para esta gráfica se muestran a continuación:

No. En riesgo	0 días	30 días	60 días	90 días	180 días	270 días	360 días	450 días	540 días
Placebo	3273	3157	3127	3109	2851	2236	1556	878	367
Ranolazina	3268	3147	3121	3098	2836	2218	1533	889	355

[0063] La Figura 15 muestra el cambio de la línea basal de HbA1C (%) en el tiempo (seguridad – todos los pacientes dosificados) para pacientes con placebo o ranolazina como el mes vs. porcentaje.

[0064] La Figura 16 muestra el cambio de la línea basal en HbA1C (%) en estado de diabetes a la inscripción (seguridad – todos los pacientes dosificados) para pacientes con placebo o ranolazina como el mes vs. porcentaje para diabéticos o no diabéticos.

[0065] La Figura 17 muestra la aleatorización de pacientes para el ensayo MERLIN-TIMI 36.

[0066] La Figura 18 muestra las tasas estimadas Kaplan-Meier del punto final primario. La Figura 18A muestra el punto final de muerte cardiovascular, IM o isquemia recurrente. La Figura 18B muestra el punto final por muerte cardiovascular o IM. La Figura 18C muestra el punto final por isquemia recurrente.

[0067] La Figura 19 muestra las tasas de evento estimadas Kaplan-Meier (12 meses) y las relaciones de riesgo para el punto final primario en el grupo de ranolazina, comparadas con el grupo de placebo en varios subgrupos. Aquellos subgrupos denotados con asterisco fueron significativos en el nivel $p < 0.0497$.

[0068] La Figura 20 muestra las tasas estimadas Kaplan-Meier de la primera ocurrencia de un episodio de taquicardia ventricular que dura al menos 8 latidos.

[0069] La Figura 21 muestra el cambio de HbA1c (%). La Figura 21A muestra el cambio en porcentaje de HbA1a en pacientes diagnosticados con diabetes mellitus antes o al inicio de la aleatorización de este ensayo versus los meses (16) de seguimiento. La Figura 21 A muestra

	M4	M8	M16
Placebo	N=770	N=598	N=122
Ranolazina	N=707	N=535	N=112
Valor P	<0.001	<0.001	=0.13

La Figura 21B muestra el cambio de porcentaje de HbA1c en pacientes que eran pre-diabéticos o no diabéticos al inicio de la aleatorización para este ensayo (no habían sido diagnosticados como diabéticos antes de iniciar este ensayo) versus los meses (16) de seguimiento.

La Figura 21B muestra

	M4	M8	M16
Placebo	N=1428	N=1113	N=260
Ranolazina	N=1401	N=1113	N=266
Valor P	<0.001	=0.002	=0.025

[0070] La Figura 22 muestra la eficacia y seguridad de ranolazina en mujeres con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST en MERLIN-TIMI 36. Esta gráfica muestra la muerte o IM, Isquemia recurrente, y eventos de resultados de punto final primario (12 mo., %) en mujeres para placebo y ranolazina.

[0071] La Figura 23A muestra la incidencia acumulativa (%) de muerte/IM a los 12 meses vs la cTnI de línea basal en µg/L. La Figura 23B muestra la incidencia acumulativa (%) de muerte/IM a los 30 días y 1 año vs la cTnI de línea basal en µg/L.

[0072] La Figura 24 muestra el porcentaje (%) de muerte/IM/isquemia recurrente severa mediante el Puntaje de Riesgo TIMI y la presencia de isquemia en CECG.

[0073] La Figura 25 muestra el riesgo relativo de isquemia (>0.5 mm de dep del ST) en el registro de CECG vs HR.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0074] Como se anotó anteriormente, esta invención se relaciona con métodos para el tratamiento de pacientes coronarios que sufren de enfermedades cardiovasculares que comprenden administrar ranolazina a estos pacientes. Sin embargo, antes de describir esta invención en más detalle, primero se definirán los siguientes términos.

Definiciones

[0075] En esta descripción y en las reivindicaciones siguientes, se hará referencia a un número de términos que se definirá que tienen los siguientes significados.

[0076] La "Ranolazina" es el compuesto $(\pm)$ -N-(2,6-dimetifenil)-4-[2-hidroxi-3-(2-metoxifenoxi)propil]-1-piperazin-acetamida, y sus sales farmacéuticamente aceptables, y mezclas de las mismas. A menos que se declare de otra forma, las concentraciones en plasma de ranolazina usadas en la descripción y los ejemplos se refieren a la base libre de ranolazina. A pH ~ 4 , en una solución acuosa titulada con cloruro de hidrógeno, la ranolazina estará presente en gran parte como su sal de diclorhidrato.

[0077] "Cantidad reductora de isquemia" se refiere a una cantidad de ranolazina que disminuye la demanda de oxígeno sin comprometer la función contráctil y afectar el ritmo cardíaco y la presión sanguínea inhibiendo de este

modo la isquemia en el paciente tratado. Cuando se realiza intervención coronaria, una cantidad reductora de isquemia es preferiblemente una cantidad de ranolazina, administrada como una solución IV, de forma que aproximadamente 200 mg de ranolazina sean liberados al paciente por hora por al menos 4 horas pre y post intervención y más preferiblemente, aproximadamente 6 horas pre y pos intervención.

[0078] "Cantidad reductora de bradicardia o bradiarritmia" es una cantidad de ranolazina que trata la bradicardia o bradiarritmia.

[0079] "Cantidad efectiva reductora de taquicardia ventricular o arritmia ventricular" es una cantidad de ranolazina que trata la taquicardia ventricular o arritmia ventricular.

[0080] "Fibrilación auricular o cantidad efectiva reductora de fibrilación auricular" es una cantidad de ranolazina que trata la fibrilación auricular.

[0081] "pH fisiológicamente aceptable" se refiere al pH de una solución intravenosa que es compatible para liberación en un paciente humano. Preferiblemente, pHs fisiológicamente aceptables varían de aproximadamente 4 a aproximadamente 8.5 y preferiblemente de aproximadamente 4 a 7. Sin estar limitado por ninguna teoría, se considera fisiológicamente aceptable el uso de soluciones intravenosas que tienen un pH de aproximadamente 4 a 6 porque el gran volumen de sangre en el cuerpo amortigua efectivamente estas soluciones intravenosas.

[0082] "Enfermedades coronarias" o "enfermedades cardiovasculares" se refiere a enfermedades de la cardiovascular que surgen de una cualquiera o más de, por ejemplo, falla cardíaca, incluyendo falla cardíaca congestiva, falla cardíaca aguda, isquemia, isquemia recurrente, infarto al

miocardio, arritmias (incluyendo fibrilación auricular), angina (incluyendo angina inducida por ejercicio, angina variante, angina estable, angina inestable), síndrome coronario agudo, diabetes, y claudicación intermitente. El tratamiento de tales estados de enfermedad se revela en varias patentes U.S. y solicitudes de patente, incluyendo las Patentes U.S. Nos. 6,503,911 y 6,528,511, Solicitud de Patente U.S. Serial Nos. 2003/0220344 y 2004/0063717, cuyas revelaciones completas están aquí incorporadas mediante referencia.

[0083] "Claudicación intermitente" significa el dolor asociado con enfermedad de arteria periférica. La "enfermedad de arteria periférica" o PAD es un tipo de enfermedad vascular periférica oclusiva (PVD). La PAD afecta las arterias fuera del corazón y cerebro. Los síntomas más comunes de PAD es un calambre doloroso en las caderas, muslos, o pantorrillas al caminar, subir escaleras o hacer ejercicio. El dolor es llamado claudicación intermitente. Al listar los síntomas de la claudicación intermitente, se pretende incluir tanto PAD como PVD.

[0084] "Un evento de enfermedad coronaria aguda" se refiere a cualquier condición que se relaciona con una o más enfermedades coronarias que se han manifestado por sí mismas o han causado deterioro al punto que el paciente busca intervención médica típicamente, pero no necesariamente en una situación de emergencia.

[0085] "Síndrome coronario agudo" o "ACS" se refiere a un rango de estados isquémicos del miocardio agudos. Abarca angina inestable e infarto al miocardio sin elevación del segmento ST (UA/NSTEMI), e infarto al miocardio con elevación del segmento ST (STEMI). El STEMI se refiere a una oclusión completa por trombos. En una realización preferida, ACS se refiere a aquellos pacientes con un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (NSTEMI). NSTEMI se refiere a una oclusión parcial por los trombos.

NSTEACS se define además como el malestar del pecho o equivalente anginal que ocurre en reposo, que dura ≥ 10 minutos, y consistente con la isquemia al miocardio, y la presencia de síntomas isquémicos (≥ 5 minutos) en reposo, en las 48 horas de admisión, que puede incluir un episodio de índice, y que tiene al menos uno de los siguientes indicadores de riesgo alto-moderado:

- Troponina cardíaca elevada (por encima del límite de IM local) o CK-MB ($>ULN$)
- Depresión del ST (horizontal o de pendiente descendiente) ≥ 0.1 mV
- Diabetes mellitus (que requiere insulina o terapia oral)
- Un puntaje de riesgo ≥ 3 en donde se asigna un punto por cada una de las siguientes variables y un puntaje total calculado como la suma aritmética:
 - Edad ≥ 65 años;
 - CAD conocida (IM previo, CABG, PCI o estenosis angiográfica $\geq 50\%$);
 - Tres o más factores de riesgo cardíaco (DM, colesterol elevado, hipertensión, historia familiar);
 - Más de un episodio de molestia isquémica en reposo en las 24 horas anteriores;
 - Uso crónico de aspirina en los 7 días anteriores a la aparición de los síntomas;
 - Depresión del segmento ST ≥ 0.05 mV; y
 - Troponina cardíaca elevada o CK-MB.

[0086] Estos indicadores de riesgo también son referidos como factores de riesgo TIMI (Trombólisis en isquemia al miocardio) y de discuten adicionalmente en Chase, et al., *Annals of Emergency Medicine*, 48(3):252-259 (2006); Sadanandan, et al., *J Am Coll Cardiol.*, 44(4):799-803 (2004); y

Conway, et al., Heart, 92:1333-1334 (2006), cada uno de los cuales está aquí incorporado mediante referencia en su totalidad.

[0087] "Angina Inestable" o "AI" se refiere a un síndrome clínico entre angina estable e infarto al miocardio agudo. Esta definición abarca muchos pacientes que presentan diferentes historias y reflejos de mecanismos patofisiológicos complejos que operan en diferentes momentos y con resultados diferentes. Se han descrito tres presentaciones principales - angina en reposo, aparición de angina nueva, y angina en aumento.

[0088] "ECG" se refiere a un electrocardiograma.

[0089] "Intervención cardiovascular" o "intervención coronaria" se refiere a cualquier procedimiento invasivo para tratar una enfermedad coronaria incluyendo, pero sin limitarse a, "intervención coronaria percutánea" o PCI. Se contempla que la PCI abarca un número de procedimientos usados para tratar pacientes con enfermedades del corazón. Ejemplos de PCI incluyen, pero no se limitan a, PTCA (angioplastia coronaria transluminal percutánea), implantación de stents, marcapasos, y otros dispositivos coronarios, CABG (cirugía de injerto de bypass de arteria coronaria) y similares.

[0090] "Tormenta eléctrica" se refiere a la ocurrencia de tres o más episodios de VT/ fibrilación ventricular (VF) en un período de 24 horas en donde cada episodio es separado por al menos 5 minutos. Una vez la definición comúnmente usada de tormenta eléctrica es dos o más episodios de VT/VF hemodinámicamente desestabilizantes que ocurren en un período de 24 horas que usualmente requieren cardioversión eléctrica o desfibrilación. Los datos publicados sugieren que aproximadamente 10-30% de los pacientes con un ICD (desfibrilador cardioversor implantable) experimentan tormenta eléctrica

67

en algún punto de su curso clínico. La mayoría de los pacientes que experimentan tormenta eléctrica requieren terapia en el hospital.

[0091] "Opcional" y "opcionalmente" significan que el evento o circunstancia descrita posteriormente puede o no ocurrir, y que la descripción incluye instancias en donde el evento o circunstancia ocurre e instancias en las cuales no. Por ejemplo, "excipientes farmacéuticos opcionales" indica que una formulación así descrita puede o no incluir excipientes farmacéuticos diferentes a los declarados específicamente para estar presentes, y que la formulación así descrita incluye instancias en las cuales los excipientes opcionales están presentes e instancias en las cuales no.

[0092] "Tratar" y "tratamiento" se refiere a cualquier tratamiento de una enfermedad en un paciente e incluye: evitar que ocurra la enfermedad en un sujeto que puede estar predispuesto a la enfermedad pero que no ha sido diagnosticado aún que la tenga; inhibir la enfermedad, p.e., detener si desarrollo adicional; inhibir los síntomas de la enfermedad; aliviar la enfermedad, p.e., causar regresión de la enfermedad, o aliviar los síntomas de la enfermedad. En el caso del tratamiento de arritmias, el tratamiento de arritmias incluye la conversión al ritmo seno normal. El "paciente" es un mamífero, preferiblemente un humano.

[0093] "Emergencia" se refiere a una situación aguda en la cual el paciente es inicialmente visto por personal médico. Las situaciones de emergencia pueden incluir, pero no se limitan a, instalaciones médicas tales como hospitales o clínicas, salas de emergencia en instalaciones médicas tales como hospitales o clínicas, y situaciones de emergencia que involucran a la policía y/o personal médico tales como bomberos, auxiliares de ambulancia, u otro personal médicamente entrenado.

[0094] "Estabilizada" se refiere a una condición en la cual un paciente no se considera que está en riesgo inmediato de morbilidad.

[0095] "Liberación inmediata" ("IR") se refiere a formulaciones o unidades de dosificación que se disuelven rápidamente *in vitro* y están destinadas a disolverse completamente y absorberse en el estómago o tracto intestinal superior. Convencionalmente, tales formulaciones liberan al menos 90% del ingrediente activo dentro de los 30 minutos de administración.

[0096] "Liberación sostenida" ("SR") se refiere a formulaciones o unidades de dosificación usadas aquí que se disuelven y absorben lentamente y continuamente en el estómago y tracto gastrointestinal durante un período de aproximadamente seis horas o más. Las formulaciones de liberación sostenida preferidas son aquellas que exhiben concentraciones en plasma de ranolazina adecuadas para administración de no más de dos veces al día con dos o menos tabletas por dosis como se describe a continuación.

[0097] "Infusión intravenosa (IV)" o "administración intravenosa" se refiere a soluciones o unidades de dosificación usadas aquí que se proveen al paciente mediante ruta intravenosa. Tales infusiones IV pueden ser proporcionadas al paciente hasta por aproximadamente 96 horas con el fin de estabilizar la condición cardiovascular del paciente. El método y el tiempo de entrega de una infusión IV está dentro de la habilidad de la persona que atiende entrenada médicamente.

[0098] "Insuficiencia renal" se refiere a cuando los riñones de un paciente ya no tienen función renal suficiente para mantener un estado normal de salud. Insuficiencia renal incluye falla renal aguda y crónica, incluyendo enfermedad renal de etapa terminal (ESRD).

[0099] Diabetes, como se define aquí, es un estado de enfermedad caracterizado por hiperglicemia; metabolismo de lípidos alterado, carbohidratos, y proteínas; y un riesgo aumentado de complicaciones de enfermedad vascular.

[0100] Pre-diabetes, como se define aquí, incluye personas con niveles de glucosa entre normal y diabético que tienen tolerancia a la glucosa deteriorada (IGT). Esta condición también es llamada pre-diabetes o síndrome de resistencia a la insulina. Las personas con IGT no tienen diabetes, pero en su lugar tienen niveles de glucosa en sangre que son mayores de lo normal pero aún no suficientemente altos para ser diagnosticados como diabetes. Sus cuerpos producen más y más insulina, pero como los tejidos no responden a esta, sus cuerpos no pueden usar el azúcar apropiadamente.

[0101] Control glicémico es la regulación de los niveles de glucosa en sangre.

[0102] La hemoglobina sufre glicosilación en su residuo de valina amino terminal para formar el aducto de glucosil valina de hemoglobina (HbA1c). Los efectos tóxicos de la hiperglicemia pueden ser el resultado de la acumulación de tales productos no enzimáticamente glicosilados. La reacción covalente de glucosa con hemoglobina también produce un método conveniente para determinar un índice integrado del estado glicémico. Por ejemplo, la vida media de la hemoglobina modificada es igual a la del eritrocito (aproximadamente 120 días). Como la cantidad de proteína glicosilada es proporcional a la concentración de glucosa y el tiempo de exposición de la proteína a la glucosa, la concentración de HbA1c en la circulación refleja el estado glicémico en un período extendido (4 a 12 semanas) antes del muestreo. Así, un aumento de HbA1c de 5% a 10% sugiere un doblado prolongado de la concentración de glucosa en sangre media.

Métodos de esta invención

[0103] Como se anotó anteriormente, en un aspecto, esta invención provee un método para el tratamiento de un paciente que sufre de un evento de enfermedad cardiovascular aguda. En una realización de este aspecto, el paciente que sufre del evento de enfermedad cardiovascular aguda exhibe una o más condiciones asociadas con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

[0104] Los pacientes que se presentan con un evento de enfermedad coronaria aguda incluyen, pero no se limitan a, aquellos que están siendo tratados por una o más de las siguientes: angina incluyendo angina, angina inestable (UA), angina inducida por ejercicio, angina variante, arritmias, claudicación intermitente, infarto al miocardio incluyendo infarto al miocardio sin elevación del segmento ST (NSTEMI), falla cardíaca incluyendo falla cardíaca congestiva (o crónica), falla cardíaca aguda, o isquemia recurrente.

[0105] Los métodos de este aspecto de la invención son logrados preferiblemente administrando al paciente que se presenta una solución IV que comprende una concentración seleccionada de ranolazina. Hasta el momento, la técnica proporcionó soluciones IV que comprenden ranolazina las cuales comprendían concentraciones bajas de ranolazina (ver, p.e., Kluge et al., Patente U.S. No. 4,567,264 donde el Ejemplo 11 de esa patente describe el uso de 1.4 mg de ranolazina por mL en una solución IV que comprende cantidades significativas de propilen glicol (20 g/100 mL) y polietilen glicol (20 g/100 mL)). El propilen glicol es un líquido viscoso como lo es el polietileno glicol (ver, p.e., El Merck Index, 12th Ed., 1996). La viscosidad aumentada resultante del uso de tales soluciones IV hace más engorrosa la entrega rápida de ranolazina al paciente que sufre de un evento de enfermedad cardiovascular

aguda y requiere co-administrar una cantidad significativa de propilen glicol y polietilen glicol.

[0106] Alternativamente, la técnica proporcionó soluciones IV que comprenden ranolazina las cuales comprendían concentraciones ya sea altas o muy altas de ranolazina (5 mg/ mL o 200 mg/mL) con relación a las empleadas en las soluciones IV aquí usadas. Ver, p.e., Dow, et al., Patente U.S. No. 5,506,229. En un evento de enfermedad cardiovascular aguda donde el paciente está sufriendo o está en riesgo de sufrir insuficiencia renal, el uso de tales concentraciones de ranolazina puede producir mayores niveles en plasma de ranolazina. En consecuencia, el uso de tales concentraciones está contraindicado para el tratamiento de pacientes con un evento de enfermedad cardiovascular aguda porque el médico tratante tiene muy poco tiempo, si lo hay, de evaluar la función renal del paciente antes de iniciar el tratamiento.

[0107] En los métodos de esta invención, la solución IV tiene una cantidad seleccionada de ranolazina que comprende de aproximadamente 1.5 a 3 mg por mililitro de solución, preferiblemente aproximadamente 1.8 a 2.2 mg por mililitro e, incluso más preferiblemente, aproximadamente 2 mg por mililitro. En contraste con Kluge, et al., *supra.*, la solución IV no contiene propilen glicol o polietilen glicol. En su lugar, las composiciones de esta invención comprenden ranolazina, agua estéril y dextrosa monohidrato o cloruro de sodio. Como tales, las composiciones de esta invención son menos viscosas que las descritas por Kluge et al., permitiendo titulación rápida más eficiente del paciente con la solución IV.

[0108] La solución IV de esta invención es diferente de las formulaciones inyectables porque las formulaciones inyectables tienen típicamente excipientes que pueden ser no necesarios o pueden estar contraindicados para las formulaciones IV de esta invención. Por ejemplo, una formulación inyectable

puede tener un agente anti-espasmódico tal como ácido glucónico. Como tal, las soluciones IV de esta invención no contienen tales agentes anti-espasmódicos y especialmente ácido glucónico.

[0109] La solución IV de esta invención se usa para estabilizar un paciente que sufre de un evento de enfermedad cardiovascular aguda. En particular, el paciente que se presenta es administrado inmediatamente con esta solución IV de ranolazina por un período hasta que el paciente es estabilizado. Tal estabilización ocurre típicamente en aproximadamente 12 a aproximadamente 96 horas.

[0110] En una realización preferida, el paciente que sufre de un evento de enfermedad cardiovascular aguda es tratado:

a) iniciando la administración de una solución IV a dicho paciente, en donde dicha solución IV comprende una concentración seleccionada de ranolazina de aproximadamente 1.5 a aproximadamente 3 mg por mililitro, preferiblemente aproximadamente 1.8 a aproximadamente 2.2 mg por mililitro e, incluso más preferiblemente, aproximadamente 2 mg por mililitro;

b) titulando la administración IV de la solución IV de ranolazina al paciente, que comprende: i) una cantidad suficiente de la solución IV para proporcionar aproximadamente 200 mg de ranolazina liberados al paciente durante un período de aproximadamente 1 hora; ii) seguido por cualquiera de: una cantidad suficiente de la solución IV para proveer aproximadamente 80 mg de ranolazina por hora; o si dicho paciente sufre de insuficiencia renal, una cantidad suficiente de la solución IV para proveer aproximadamente 40 mg de ranolazina por hora; y

c) manteniendo la titulación de b) anterior hasta que el paciente se estabilice, lo cual ocurre típicamente entre aproximadamente 12 a aproximadamente 96 horas.

[0111] En una realización, la infusión de la formulación intravenosa de ranolazina es iniciada de forma que se alcanza una concentración pico objetiva plasma de ranolazina de aproximadamente 2500 ng base/mL (en donde ng base/mL se refiere a ng de la base libre de ranolazina/mL).

[0112] El ajuste descendente de la infusión de ranolazina para un paciente que experimenta eventos adversos considerados como relacionados con el tratamiento, está dentro del conocimiento del experto en la técnica y, se logra fácilmente con base en la concentración de ranolazina en la solución IV. Los eventos adversos además de los descritos anteriormente incluyen, pero no se limitan a, prolongación de QTc profunda y persistente, no atribuida a otros factores reversibles tales como hipocalcemia; mareo; náusea/vómito; diplopia; parastesia; confusión; e hipotensión ortostática. En una realización, la dosis de solución intravenosa de ranolazina puede ser ajustada a una dosis más baja tal como, pero sin limitarse a, aproximadamente 60 mg/hr, aproximadamente 40 mg/hr, o aproximadamente 30 mg/hr. En otra realización, la liberación intravenosa de ranolazina puede ser descontinuada transitoriamente por 1-3 hrs y luego reiniciada a la misma dosis o menor para pacientes que experimentan eventos adversos considerados que están relacionados con el tratamiento.

[0113] En una realización preferida, una vez el paciente está estabilizado, es entonces administrado con una formulación oral de liberación sostenida de ranolazina. Específicamente, esta invención es particularmente útil para el tratamiento de una enfermedad coronaria de alto riesgo con un evento de enfermedad coronaria aguda posterior mediante el tratamiento del

paciente con ranolazina. Un paciente coronario de alto riesgo es uno que tuvo previamente al menos un evento de enfermedad coronaria aguda. En una realización preferida, un paciente de alto riesgo tiene un puntaje de riesgo TIMI de 3 o mayor.

[0114] En una realización, la dosis oral de ranolazina es administrada aproximadamente 1 hora antes de la terminación de la infusión intravenosa de ranolazina. En un aspecto de esta realización, al momento de transición de dosis intravenosa a oral, para la dosis intravenosa de ranolazina de aproximadamente 80 mg/hr, la dosis oral administrada es 1000 mg una vez o dos veces al día (2 x 500 mg). En otro aspecto de esta realización, al momento de transición de dosis intravenosa a oral, para la dosis intravenosa de ranolazina de aproximadamente 60 mg/hr, la dosis oral administrada es de 750 mg una vez o dos veces al día (2 x 375 mg). En aún otro aspecto de esta realización, al momento de transición de dosis intravenosa a oral, para la dosis intravenosa de ranolazina de aproximadamente 40 mg/hr, la dosis oral administrada es de 500 mg (1 x 500 mg). En aún otro aspecto de esta realización, al momento de transición de dosis intravenosa a oral, para la dosis intravenosa de ranolazina de aproximadamente 30 mg/hr, la dosis oral administrada es de 375 mg (1 x 375 mg).

[0115] El ajuste descendente de la dosis oral para un paciente que experimenta eventos adversos considerados relacionados con el tratamiento, también está dentro del conocimiento del experto en la técnica. Por ejemplo, la dosis oral de ranolazina puede ser ajustada para pacientes con insuficiencia renal severa recién desarrollada. Otros eventos adversos incluyen, pero no se limitan a, prolongación de QTc profunda y persistente, no atribuida a otros factores reversibles tales como hipocalemia; mareo; náusea/vómito; diplopia; parestesia; confusión; e hipotensión ortostática. En una realización, la dosis oral de ranolazina puede ser ajustada descendentemente hasta 500 mg una

vez o dos veces al día, sino está ya a esta dosis o menor. En una realización, la dosis oral de ranolazina puede ser ajustada a la siguiente dosis menor tal como, pero sin limitarse a, 750 mg una vez o dos veces al día, 500 mg una vez o dos veces al día, o 375 mg una vez o dos veces al día.

[0116] En una realización, una dosis oral de partida de 375 mg una vez o dos veces al día puede ser administrada a un paciente tratado con inhibidores del CYP3A moderados, tales como diltiazem >180 mg/día, fluconazol y similares, e inhibidores de P-gp tales como, verapamil, ciclosporina y similares. En una realización, la dosis oral de 1000 mg de ranolazina es administrada de forma que se alcanza una concentración en plasma pico media de ranolazina de aproximadamente 2500 ng base/mL + 1000 ng base/mL.

[0117] En una realización, la invención se relaciona con un método para reducir la isquemia asociada con intervención cardiovascular en un paciente, que comprende administrar intravenosamente una formulación intravenosa de ranolazina de al menos aproximadamente 4 horas a aproximadamente 12 horas antes de la intervención, y preferiblemente aproximadamente 6 horas antes de la intervención. En un aspecto adicional de esta realización, la invención comprende además continuar la administración de ranolazina intravenosamente por un período de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 12 horas después de la intervención, preferiblemente por al menos aproximadamente 4 horas y más preferiblemente aproximadamente 6 horas después de terminar la intervención.

[0118] En una realización preferida, un paciente recibe ranolazina intravenosa por al menos aproximadamente 4 horas o al menos aproximadamente 6 horas antes de la intervención, y luego recibe ranolazina intravenosa por al menos aproximadamente 4 horas o al menos aproximadamente 6 horas después de la intervención.

[0119] En estas realizaciones de la invención, la ranolazina administrada intravenosamente es una formulación intravenosa como se describe aquí.

[0120] También se contempla que los métodos de esta invención reducirán también reducirán otros tipos de isquemia, tales como isquemia cerebral, isquemia renal, isquemia asociada con transplante de órgano y similares. En aquellas realizaciones, la evaluación y/o terapia puede incluir, pero no limitarse a, tratamiento de malformaciones arteriovenosas, reparación de aneurismas, incluyendo aneurismas aórticos abdominales y aneurismas cerebrales, reparación de endofugas después del tratamiento del aneurisma, y similares.

[0121] También se contempla que al administrar ranolazina antes de la terapia, la isquemia asociada con esta se reduce. Para medir la isquemia, se le adapta al paciente un monitor Holter.

[0122] Sin limitar el alcance de la invención, las formulaciones de la invención se pueden usar para tratar varias enfermedades, tales como, enfermedades cardiovasculares, p.e., arteriosclerosis, hipertensión, arritmia (p.e., arritmia isquémica, arritmia debido a infarto al miocardio, miocardio atontado, disfunción del miocardio, arritmia después de PTCA o después de trombólisis, etc.), angina pectoris, hipertrofia cardíaca, infarto al miocardio, falla cardíaca (p.e., falla cardíaca congestiva, falla cardíaca aguda, hipertrofia cardíaca, etc.), restenosis después de PTCA, PTCl (intervención coronaria transluminal percutánea), tormenta eléctrica, y choque (p.e., choque hemorrágico, choque de endotoxina, etc.); enfermedades renales p.e., diabetes mellitus, nefropatía diabética, insuficiencia renal aguda isquémica, etc.; trastornos de órganos asociados con isquemia o reperfusión isquémica, p.e., trastornos asociados con reperfusión isquémica del músculo cardíaco,

insuficiencia renal aguda, o trastornos inducidos por tratamiento quirúrgico tales como cirugías CABG (injerto de bypass de arteria coronaria), cirugías vasculares, trasplante de órgano, cirugías no cardíacas o PTCA; enfermedades cerebrovasculares p.e., ataque isquémico, ataque hemorrágico, etc.; trastornos cerebro isquémicos p.e., trastornos asociados con infarto cerebral, trastornos causados después de apoplejía cerebral tales como secuelas, o edema cerebral; e isquemia inducida en tejidos donadores usados en trasplantes donde los tejidos donadores incluyen, pero no se limitan a, trasplantes renales, injertos de piel, trasplantes cardíacos, trasplantes de pulmón, trasplantes de córnea, y trasplantes de hígado. Las formulaciones de esta invención también se pueden usar como un agente para la protección miocárdica durante cirugías CABG, cirugías vasculares, PTCA, PTCL, trasplante de órgano, o cirugías no cardíacas.

[0123] Preferiblemente, las formulaciones de esta invención se pueden usar para protección miocárdica antes, durante o después de cirugías CABG, cirugías vasculares, PTCA, trasplante de órganos, o cirugías no cardíacas. Preferiblemente, las formulaciones de esta invención se pueden usar para protección miocárdica en pacientes que se presentan con eventos cardíacos (síndromes coronarios agudos, p.e., infarto al miocardio angina inestable) o isquémicos cerebrales en curso (p.e., apoplejía). Preferiblemente, las formulaciones de esta invención se pueden usar para protección miocárdica crónica en pacientes con enfermedad cardíaca coronaria diagnosticada (p.e., infarto al miocardio o angina inestable previas) o pacientes que están en alto riesgo de infarto al miocardio (edades mayores de 65 y dos o más factores de riesgo de enfermedad cardíaca coronaria).

Composiciones de la invención

Formulación Intravenosa

[0124] En un aspecto, la invención provee una solución intravenosa (IV) que comprende una concentración seleccionada de ranolazina. Específicamente, la solución IV comprende preferiblemente aproximadamente 1.5 a aproximadamente 3.0 mg de ranolazina por mililitro de solución una solución acuosa farmacéuticamente aceptable, más preferiblemente aproximadamente 1.8 a aproximadamente 2.2 mg e incluso más preferiblemente aproximadamente 2 mg. Con el fin de permitir un flujo intravenoso rápido de ranolazina en el paciente, la solución IV preferiblemente no contiene componentes viscosos incluyendo, a manera de ejemplo propilenglicol o polietilenglicol (p.e., polietilenglicol 400). Se entiende que se pueden incluir cantidades menores de componentes viscosos que no alteran materialmente la viscosidad en las formulaciones intravenosas de esta invención. En una realización particularmente preferida, la viscosidad de la solución IV es preferiblemente de menos de 10 cSt (centistokes) a 20°C, más preferiblemente de menos de 5 cSt a 20°C e incluso más preferiblemente de menos de 2 cSt a 20°C.

[0125] En una realización, la solución IV comprende:

aproximadamente 1.5 a aproximadamente 3.0 mg de ranolazina por mL de solución IV; y
cualquiera de aproximadamente 4.8 a aproximadamente 5.0 por ciento en peso de dextrosa o aproximadamente 0.8 a aproximadamente 1.0 por ciento en peso de cloruro de sodio.

[0126] En una realización, la solución IV comprende:

aproximadamente 1.8 a aproximadamente 2.2 mg de ranolazina por mL de solución IV; y
cualquiera de aproximadamente 4.8 a aproximadamente 5.0 por ciento en peso dextrosa o aproximadamente 0.8 a aproximadamente 1.0 por ciento en peso de cloruro de sodio.

[0127] En una realización, la solución IV de esta invención comprende:
aproximadamente 2 mg de ranolazina por mL de infusión IV; y
cualquiera de aproximadamente 4.8 a aproximadamente 5.0 por ciento en peso dextrosa o aproximadamente 0.9 por ciento en peso cloruro de sodio.

[0128] Las soluciones IV aquí descritas se pueden preparar a partir de una solución patrón que comprende un recipiente de 20 mL para liberación de uso único, cuyo recipiente comprende una solución acuosa estéril de ranolazina a una concentración de aproximadamente 25 mg/mL; cualquiera de aproximadamente 36 mg/mL de dextrosa monohidrato o aproximadamente 0.9 por ciento en peso de cloruro de sodio; y que tiene un pH de aproximadamente 4. De manera sorprendente, el empleo de tales concentraciones altas de ranolazina y dextrosa monohidrato o ranolazina y cloruro de sodio en las soluciones patrón provee composiciones que son estables y tienen vidas en conservación adecuadas, preferiblemente de más de 6 meses.

[0129] Los métodos ejemplares para preparar las soluciones patrón se describen en los Ejemplos 2 y 3.

[0130] En un montaje típico, dos recipientes de 20 mL descritos aquí son inyectados a un recipiente IV que contiene 460 mL de solución salina estéril (0.9 por ciento en peso (%p) de cloruro de sodio) o una solución acuosa de

dextrosa (agua que contiene 5 por ciento en peso de dextrosa monohidrato) para proveer una solución IV de aproximadamente 2 mg/mL de ranolazina mantenida a pH fisiológicamente aceptable. Los recipientes útiles aquí incluyen, pero no se limitan a, viales, jeringas, botellas, bolsas IV, y similares.

[0131] En otra realización, la formulación intravenosa anterior es diluida con un diluyente estéril antes de uso. En una realización, el diluyente estéril es dextrosa al 5% o una solución salina al 0.9 por ciento en peso. En una realización, la formulación intravenosa es diluida adicionalmente en bolsas de diluyente estéril.

Formulación Oral

[0132] En una realización, una formulación de ranolazina es una formulación oral. En una realización, una formulación oral de ranolazina es una tableta. En una realización, la tableta de ranolazina es hasta de 500 mg. En una realización preferida, la tableta de ranolazina es de 375 mg, y/o 500 mg.

[0133] La formulación oral de ranolazina está totalmente discutida en la Patente U.S. No. 6,303,607 y Publicación U.S. No. 2003/0220344, que están aquí incorporadas mediante referencia en su totalidad.

[0134] Las formulaciones de dosificación oral de ranolazina de liberación sostenida de esta invención son administradas una vez, dos veces, o tres veces en un período de 24 horas con el fin de mantener un nivel en plasma de ranolazina por encima del nivel terapéutico de umbral y por debajo de los niveles máximamente tolerados, el cual es preferiblemente un nivel en plasma de aproximadamente 550 a 7500 ng base/mL en un paciente.

[0135] En una realización preferida, el nivel en plasma de ranolazina varía de aproximadamente 1500- 3500 ng base/mL.

[0136] Con el fin de lograr el nivel en plasma de ranolazina preferido, se prefiere que las formas de dosificación orales de ranolazina descritas aquí sean administradas una vez o dos veces al día. Si las formas de dosificación son administradas dos veces al día, entonces se prefiere que las formas de dosificación orales de ranolazina sean administradas a intervalos de aproximadamente doce horas.

[0137] Además de formular y administrar formas de dosificación orales de liberación sostenida de esta invención de una manera que se controlen los niveles en plasma de ranolazina, también es importante minimizar la diferencia entre los niveles pico y valle en plasma de ranolazina. Los niveles pico en plasma de ranolazina se logran típicamente de aproximadamente 30 minutos a ocho horas o más después de ingerir inicialmente la forma de dosificación mientras que los niveles valle en plasma de ranolazina se logran a aproximadamente el tiempo de ingestión de la siguiente forma de dosificación programada. Se prefiere que las formas de dosificación de liberación sostenida de esta invención sean administradas de una manera que permita un nivel pico de ranolazina no más de 8 veces mayor que el nivel valle de ranolazina, preferiblemente no más de 4 veces mayor que el nivel valle de ranolazina, preferiblemente no más de 3 veces mayor que el nivel valle de ranolazina, y lo más preferido de no más de 2 veces el nivel valle de ranolazina.

[0138] Las formulaciones de liberación sostenida de ranolazina de esta invención proveen la ventaja terapéutica de minimizar las variaciones de concentración en plasma de ranolazina mientras que permiten, como máximo, administración de dos veces al día. La formulación puede ser administrada sola, o (al menos inicialmente) en combinación con una formulación de

liberación inmediata si se desea alcanzar rápidamente una concentración en plasma de ranolazina terapéuticamente efectiva, o mediante formulaciones IV y formas de dosificación orales.

Terapia de Combinación

[0139] Los pacientes coronarios que son tratados por un evento de enfermedad cardiovascular aguda mediante administración de ranolazina a menudo exhiben enfermedades o condiciones que se benefician del tratamiento con otros agentes terapéuticos. Estas enfermedades o condiciones pueden ser de naturaleza cardiovascular o pueden estar relacionados con trastornos pulmonares, trastornos metabólicos, trastornos gastrointestinales y similares. Adicionalmente, algunos pacientes coronarios que son tratados por un evento de enfermedad cardiovascular aguda mediante la administración de ranolazina exhiben condiciones que se pueden beneficiar del tratamiento con agentes terapéuticos que son antibióticos, analgésicos, y/o antidepresivos y agentes anti-ansiedad.

Terapia de Combinación de Agente Cardiovascular

[0140] Las enfermedades o condiciones cardiovasculares relacionadas que se pueden beneficiar de un tratamiento en combinación de ranolazina con otros agentes terapéuticos incluyen, sin limitación, angina incluyendo angina estable, angina inestable (UA), angina inducida por ejercicio, angina variante, arritmias, claudicación intermitente, infarto al miocardio incluyendo infarto al miocardio sin elevación del segmento ST (NSTEMI), falla cardíaca incluyendo falla cardíaca congestiva (o crónica), falla cardíaca aguda, o isquemia recurrente.

[0141] Los agentes terapéuticos adecuados para tratar enfermedades o condiciones cardiovasculares relacionadas incluyen anti-anginales, agentes de falla cardíaca, agentes antitrombóticos, agentes antiarrítmicos, agentes antihipertensivos, y agentes de disminución de lípido.

[0142] La co-administración de ranolazina con agentes terapéuticos adecuados para el tratamiento de condiciones cardiovasculares relacionadas permite el mejoramiento del estándar de terapia de cuidado que el paciente está recibiendo actualmente.

Anti-anginales

[0143] Los anti-anginales incluyen bloqueadores beta, bloqueadores del canal de calcio, y nitratos. Los bloqueadores beta reducen la necesidad de oxígeno del corazón reduciendo su carga de trabajo y produciendo un ritmo cardíaco disminuido y contracción cardíaca menos vigorosa. Ejemplos de bloqueadores beta incluyen acebutolol (Sectral), atenolol (Tenormin), betaxolol (Kerlone), bisoprolol/hidroclorotiazida (Ziac), bisoprolol (Zebeta), carteolol (Cartrol), esmolol (Brevibloc), labetalol (Normodyne, Trandate), metoprolol (Lopressor, Toprol XL), nadolol (Corgard), propranolol (Inderal), sotalol (Betapace), y timolol (Blocadren).

[0144] Los nitratos dilatan las arterias y venas aumentando así el flujo de sangre coronario y disminuyendo la presión sanguínea. Ejemplos de nitratos incluyen nitroglicerina, parches de nitrato, isosorbida dinitrato, y isosorbida-5-mononitrato.

[0145] Los bloqueadores del canal calcio evitan el flujo normal de calcio a las células del corazón y vasos sanguíneos haciendo que los vasos sanguíneos se relajen aumentando así el suministro de sangre y oxígeno al

corazón. Ejemplos de bloqueadores del canal de calcio incluyen amlodipina (Norvasc, Lotrel), bepridil (Vascor), diltiazem (Cardizem, Tiazac), felodipina (Plendil), nifedipina (Adalat, Procardia), nimodipina (Nimotop), nisoldipina (Sular), verapamil (Calan, Isoptin, Verelan), y nicardipina.

Agentes de Falla Cardíaca

[0146] Los agentes usados para tratar falla cardíaca incluyen diuréticos, inhibidores de ACE, vasodilatadores, y glicósidos cardíacos. Los diuréticos eliminan fluidos en exceso en los tejidos y la circulación aliviando así muchos de los síntomas de la falla cardíaca. Ejemplos de diuréticos incluyen hidroclorotiazida, metolazona (Zaroxolyn), furosemida (Lasix), bumetanida (Bumex), espironolactona (Aldactone), y eplerenona (Inspra).

[0147] Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) reduce la carga de trabajo en el corazón expandiendo los vasos sanguíneos y disminuyendo la resistencia al flujo sanguíneo. Ejemplos de inhibidores de ACE incluyen benazepril (Lotensin), captopril (Capoten), enalapril (Vasotec), fosinopril (Monopril), lisinopril (Prinivil, Zestril), moexipril (Univasc), perindopril (Aceon), quinapril (Accupril), ramipril (Altace), y trandolapril (Mavik).

[0148] Los vasodilatadores reducen la presión en los vasos sanguíneos haciendo que se relajen y expandan. Ejemplos de vasodilatadores incluyen hidralazina, diazóxido, prazosin, clonidina, y metildopa. Los inhibidores de ACE, nitratos, activadores del canal de potasio, y bloqueadores del canal de calcio también actúan como vasodilatadores.

[0149] Los glicósidos cardíacos son compuestos que aumentan la fuerza de las contracciones del corazón. Estos compuestos fortalecen la capacidad de

bombeo del corazón y mejoran la actividad de latidos cardíacos irregulares. Ejemplos de glicósidos cardíacos incluyen digitalis, digoxin, y digitoxin.

Agentes Antitrombóticos

[0150] Los antitrombóticos inhiben la capacidad de coagulación de la sangre. Hay tres grupos principales de antitrombóticos – inhibidores de plaqueta, anticoagulantes, y agentes trombolíticos.

[0151] Los inhibidores de plaqueta inhiben la actividad de coagulación de las plaquetas, reduciendo así la coagulación en las arterias. Ejemplos de inhibidores de plaqueta incluyen ácido acetilsalicílico (aspirina), ticlopidina, clopidogrel (plavix), dipyridamol, cilostazol, persantine sulfinpirazona, dipyridamol, indometacina, e inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, tales como abciximab, tirofiban, y eptifibatida (integrelina). Los bloqueadores beta y bloqueadores del canal de calcio también tienen un efecto inhibidor de plaqueta.

[0152] Los anticoagulantes evitan que coágulos de sangre se vuelvan más grandes y evitan la formación de nuevos coágulos. Ejemplos de anticoagulantes incluyen bivalirudina (Angiomax), warfarina (Coumadina), heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, danaparoid, lepirudina, y argatroban.

[0153] Los agentes trombolíticos actúan para romper un coágulo de sangre existente. Ejemplos de agentes trombolíticos incluyen estreptoquinasa, uroquinasa, y tenecteplase (TNK), y activador del tejido del plasminógeno (t-PA).

Agentes Antiarrítmicos

[0154] Los agentes antiarrítmicos se usan para tratar trastornos de la velocidad y ritmo cardíaco. Ejemplos de agentes antiarrítmicos incluyen amiodarona, quinidina, procainamida, lidocaína, y propafenona. Los glicósidos cardíacos y los bloqueadores beta también se usan como agentes antiarrítmicos.

Agentes Antihipertensivos

[0155] Los agentes antihipertensivos se usan para tratar la hipertensión, una condición en la cual la presión sanguínea es consistentemente más alta de lo normal. La hipertensión está asociada con muchos aspectos de enfermedad cardiovascular, incluyendo falla cardíaca congestiva, aterosclerosis, y formación de coágulo. Ejemplos de agentes antihipertensivos incluyen antagonistas alfa-1-adrenérgicos, tales como prazosin (Minipress), doxazosin mesilato (Cardura), prazosin clorhidrato (Minipress), prazosin, politiazida (Minizide), y terazosin clorhidrato (Hytrin); antagonistas beta-adrenérgicos, tales como propranolol (Inderal), nadolol (Corgard), timolol (Blocadren), metoprolol (Lopressor), y pindolol (Visken); agonistas del alfa-adrenoceptor central, tales como clonidina clorhidrato (Catapres), clonidina clorhidrato y clortalidona (Clorpres, Combipres), guanabenz Acetato (Wytensin), guanfacina clorhidrato (Tenex), metildopa (Aldomet), metildopa y clorotiazida (Aldoclor), metildopa e hidrociorotiazida (Aldoril); antagonistas alfa/beta-adrenérgicos combinados, tales como labetalol (Normodyne, Trandate), Carvedilol (Coreg); agentes bloqueadores de neurona adrenérgica, tales como guanetidina (Ismelin), reserpina (Serpasil); antihipertensivos que actúan en el sistema nervioso central, tales como clonidina (Catapres), metildopa (Aldomct), guanabenz (Wytensin); atentes anti-angiotensina II; inhibidores de ACE, tales como perindopril (Aceon) captopril (Capoten), enalapril (Vasotec), lisinopril

(Prinivil, Zestril); antagonistas del receptor de angiotensina-II, tales como Candesartan (Atacand), Eprosartan (Teveten), Irbesartan (Avapro), Losartan (Cozaar), Telmisartan (Micardis), Valsartan (Diovan); bloqueadores del canal de calcio, tales como verapamil (Calan, Isoptin), diltiazem (Cardizem), nifedipina (Adalat, Procardia); diuréticos; vasodilatadores directos, tales como nitroprusida (Niprida), diazoxida (Hyperstat IV), hidralazina (Apresoline), minoxidil (Loniten), verapamil; y activadores del canal de potasio, tales como aprikalim, bimakalim, cromakalim, emakalim, nicorandil, y pinacidil.

Agentes de disminución de lípido

[0156] Los agentes de disminución de lípido se usan para disminuir las cantidades de colesterol o azúcares grasos presentes en la sangre. Ejemplos de agentes de disminución de lípido incluyen bezafibrato (Bezalip), ciprofibrato (Modalim), y estatinas, tales como atorvastatina (Lipitor), fluvastatina (Lescol), lovastatina (Mevacor, Altocor), mevastatina, pitavastatina (Livalo, Pitava) pravastatina (Lipostat), rosuvastatina (Crestor), y simvastatina (Zocor).

[0157] En esta invención, el paciente que se presenta con un evento de enfermedad coronaria aguda a menudo sufre de condiciones médicas secundarias tales como una o más de un trastorno metabólico, un trastorno pulmonar, un trastorno vascular periférico, o un trastorno gastrointestinal. Tales pacientes se pueden beneficiar del tratamiento de una terapia de combinación que comprende administrar al paciente ranolazina en combinación con al menos un agente terapéutico.

Trastornos Pulmonares

[0158] Los trastornos pulmonares se refieren a cualquier enfermedad o condición relacionada con los pulmones. Ejemplos de trastornos pulmonares

incluyen, sin limitación, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis, y enfisema.

[0159] Ejemplos de agentes terapéuticos usados para tratar trastornos pulmonares incluyen broncodilatadores incluyendo agonistas beta2 y anticolinérgicos, corticosteroides, y complementos de electrolito. Ejemplos específicos de agentes terapéuticos usados para tratar trastornos pulmonares incluyen epinefrina, terbutalina (Brethaire, Bricanyl), albuterol (Proventil), salmeterol (Serevent, Serevent Diskus), teofilina, bromuro de ipatropio (Atrovent), tiotropio (Spiriva), metilprednisolona (Solu-Medrol, Medrol), magnesio, y potasio.

Trastornos Metabólicos

[0160] Ejemplos de trastornos metabólicos incluyen, sin limitación, diabetes, incluyendo diabetes tipo I y tipo II, síndrome metabólico, dislipidemia, obesidad, intolerancia a la glucosa, hipertensión, colesterol en suero elevado, y triglicéridos elevados.

[0161] Ejemplos de agentes terapéuticos usados para tratar trastornos metabólicos incluyen agentes hipertensivos y agentes de disminución de lípidos, como se describen en la sección "Terapia de Combinación de Agente Cardiovascular" anterior. Agentes terapéuticos adicionales usados para tratar trastornos metabólicos incluyen insulina, sulfonilúreas, biguanidas, inhibidores de alfa-glucosidasa, e imitadores de incretina.

Trastornos Vasculares Periféricos

[0162] Los trastornos vasculares periféricos son trastornos relacionados con los vasos sanguíneos (arterias y venas) localizados fuera del corazón y

cerebro, incluyendo, por ejemplo enfermedad arterial periférica (PAD), una condición que se desarrolla cuando las arterias que suministran sangre a los órganos internos, brazos y piernas se bloquean total o parcialmente como resultado de aterosclerosis.

Trastornos Gastrointestinales

[0163] Los trastornos gastrointestinales se refieren a enfermedades y condiciones asociadas con el tracto gastrointestinal. Ejemplos de trastornos gastrointestinales incluyen enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), gastroenteritis, gastritis y enfermedad de úlcera péptica, y pancreatitis.

[0164] Ejemplos de agentes terapéuticos usadas para tratar trastornos gastrointestinales incluyen inhibidores de bomba de protón, tales como pantoprazol (Protonix), lansoprazol (Prevacid), esomeprazol (Nexium), omeprazol (Prilosec), rabeprazol; bloqueadores H₂, tales como cimetidina (Tagamet), ranitidina (Zantac), famotidina (Pepcid), nizatidina (Axiid); prostaglandinas, tales como misoprostol (Cytotec); sucralfato; y antiácidos.

Antibióticos, analgésicos, antidepresivos y agentes anti-ansiedad

[0165] Los pacientes que se presentan con un evento de enfermedad coronaria aguda pueden exhibir condiciones que se benefician de la administración de agente o agentes terapéuticos que son antibióticos, analgésicos, antidepresivos y agentes anti-ansiedad en combinación con ranolazina.

Antibióticos

[0166] Los antibióticos con agentes terapéuticos que eliminan o detienen el crecimiento de microorganismos, incluyendo bacterias y hongos. Ejemplos de agentes antibióticos incluyen antibióticos de β -Lactama, incluyendo penicilinas (amoxicilina), cefalosporinas, tales como cefazolin, cefuroxima, cefadroxil (Duricef), cefalexin (Keflex), cefradina (Velosef), cefaclor (Ceclor), cefuroxima axetil (Ceftin), cefprozil (Cefzil), loracarbef (Lorabid), cefixima (Suprax), cefpodoxima proxetil (Vantin), ceftibuten (Cedax), cefdinir (Omnicef), ceftriaxona (Rocephin), carbapenemos, y monobactamas; tetraciclinas, tales como tetraciclina; antibióticos macrólidos, tales como eritromicina; aminoglicósidos, tales como gentamicina, tobramicina, amikacina; quinolonas tales como ciprofloxacina; péptidos cíclicos, tales como vancomicina, estreptograminas, polimixinas; lincosamidas, tales como clindamicina; oxazolidinoas, tales como linezolid; y antibióticos sulfa, tales como sulfisoxazol.

Analgésicos

[0167] Los analgésicos son agentes terapéuticos que se usan para aliviar el dolor. Ejemplos de analgésicos incluyen opioides y morfínomiméticos, tales como fentanilo y morfina; paracetamol; AINEs, e inhibidores de COX-2.

Antidepresivos y agentes anti-ansiedad

[0168] antidepresivos y agentes anti-ansiedad incluyen aquellos agentes usados para tratar trastornos de ansiedad, depresión, y aquellos usados como sedantes y tranquilizantes. Ejemplos de antidepresivos y agentes anti-ansiedad incluyen benzodiazepinas, tales como diazepam, lorazepam, y midazolam; enzodiazepinas; barbitúricos; glutetimida; hidrato cloral; meprobamato; sertralina (Zoloft, Lustral, Apo-Sertral, Asentra, Gladem, Serlift, Stimuloton);

escitalopram (Lexapro, Cipralex); fluoxetina (Prozac, Sarafem, Fluctin, Fontex, Prodep, Fludep, Lovan); venlafaxina (Effexor XR, Efexor); citalopram (Celexa, Cipramil, Talohexano); paroxetina (Paxil, Seroxat, Aropax); trazodona (Desyrel); amitriptilina (Elavil); y bupropion (Wellbutrin, Zyban).

[0169] En consecuencia, un aspecto de la invención provee una composición que comprende ranolazina y al menos un agente terapéutico. En una realización alternativa, la composición comprende ranolazina y al menos dos agentes terapéuticos. En realizaciones alternativas adicionales, la composición comprende ranolazina y al menos tres agentes terapéuticos, ranolazina y al menos cuatro agentes terapéuticos, o ranolazina y al menos cinco agentes terapéuticos.

[0170] Otro aspecto de la invención provee un método para tratar un paciente que sufre de un evento de enfermedad cardiovascular aguda y al menos otra enfermedad o condición, cuyo método comprende administrar al paciente ranolazina en combinación con al menos un agente terapéutico. En una realización alternativa, la invención provee un método para tratar un paciente que sufre de un evento de enfermedad cardiovascular aguda y al menos dos enfermedades o condiciones más, el método comprende administrar al paciente ranolazina en combinación con al menos dos agentes terapéuticos. En una realización alternativa adicional, la invención provee un método para el tratamiento de un paciente que sufre de un evento de enfermedad cardiovascular aguda y al menos tres enfermedades o condiciones más, el método comprende administrar al paciente ranolazina en combinación con al menos tres agentes terapéuticos. En una realización alternativa adicional, la invención provee un método para el tratamiento de un paciente que sufre de un evento de enfermedad cardiovascular aguda y al menos cuatro enfermedades o condiciones más, el método comprende administrar al paciente ranolazina en combinación con al menos cuatro agentes terapéuticos.

En aún una realización alternativa adicional, la invención provee un método para el tratamiento de un paciente que sufre de un evento de enfermedad cardiovascular aguda y al menos cinco enfermedades o condiciones más, el método comprende administrar al paciente ranolazina en combinación con al menos cinco agentes terapéuticos.

[0171] Los métodos de terapia de combinación incluyen la co-administración de una única formulación que contiene la ranolazina y agente o agentes terapéuticos, esencialmente la administración contemporánea de más de una formulación que comprende la ranolazina y el agente o agentes terapéuticos, y la administración consecutiva de ranolazina y el agente o agentes terapéuticos, en cualquier orden, en donde existe preferiblemente un período de tiempo en donde la ranolazina y el agente o agentes terapéuticos ejercen simultáneamente su efecto terapéutico. Preferiblemente, la ranolazina es administrada en una formulación IV como se describe aquí.

[0172] Los siguientes ejemplos son representativos de la invención, pero no deben interpretarse como limitantes del alcance de las reivindicaciones.

EJEMPLO 1

Antecedentes

[0173] La isquemia recurrente después de la admisión por síndrome coronario agudo sin elevación del segmento STE (NSTEMI) es común, aunque su relación con resultados cardiovasculares a corto y largo plazo en la práctica contemporánea no está bien definida. El monitoreo ECG continuo (CECG) es un marcador sensible de la isquemia recurrente.

Métodos

[0174] Entre Oct de 2004 y Mayo de 2006, 6560 pacientes admitidos con NSTEACS fueron aleatorizados al novedoso agente anti-isquémico ranolazina o placebo. En la aleatorización, se inició un monitoreo CECG de 3 derivaciones (duración media de 6.9 días). La isquemia recurrente se definió como dep del ST > 1 mm desde la línea basal que dura > 1 min. Al momento de la presentación, los datos de 3479 pacientes estaban disponibles. El seguimiento clínico medio fue de 436 días.

Resultados

[0175] La isquemia recurrente fue detectada en 581/3479 pacientes (16.7%) con 289 pacientes (8.3%) experimentando >2 episodios. Entre los pacientes con un episodio isquémico, la duración total media de isquemia fue de 263 minutos. Comparado con pacientes sin isquemia, los pacientes con depresión del ST tuvieron tasas mayores de muerte/infarto al miocardio (IM) (25.7% v. 16% v. 8.6% para pacientes con >2 , 1-2, y sin episodios, respectivamente, $p < 0.0001$) y solo muerte (ver Figura 1) con un patrón similar cuando se excluyen pacientes con un evento en los primeros 7 días después de la aleatorización ($p < 0.0001$). Los pacientes ancianos (>75 años) tuvieron mayor probabilidad de presentar isquemia en el CECG (24.7 v. 15.3%, $p < 0.05$) pero no hubo diferencia en las tasas de acuerdo con el diagnóstico índice (18.1% para NSTEMI v. 15.5% para UA).

Conclusion

[0176] En este gran estudio de monitoreo isquémico continuo en pacientes con NSTEACS, la isquemia estaba fuertemente asociada con mortalidad a corto y largo plazo e IM.

EJEMPLO 2

[0177] Vial flint Tipo 1 de 20 mL de Inyección de Ranolazina llenado para liberar 20 mL (a 1, 5, o 25 mg/mL de concentración de ranolazina).

Composiciones:

Ranolazina	1.0, 5.0, 25.0 mg/mL
Dextrosa monohidrato	55.0, 52.0, 36.0 mg/mL
Ácido clorhídrico	c.s. pH hasta 4.0 ± 0.2
Hidróxido de sodio	c.s. pH hasta 4.0 ± 0.2
Agua para inyección	c.s.

Recipiente/Sistema de Cierre:

Vial:	Flint Tipo 1, 20 cc, acabado de 20mm
Tapón:	Caucho, 20 mm, West 4432/50, butil gris, recubierto con teflón
Sello:	Aluminio, 20 mm, sobresello abatible

Método de Fabricación

[0178] La formulación intravenosa de ranolazina se fabrica mediante un proceso de llenado aséptico de la siguiente forma. En un recipiente adecuado se disolvió la cantidad requerida de dextrosa monohidrato en Agua para Inyección (WFI) a aproximadamente 78% del peso del lote final. Con agitación continua, se agregó la cantidad requerida de ranolazina a la solución de dextrosa. Para facilitar la disolución de ranolazina, el pH de la solución se ajustó hasta un objetivo de 3.88-3.92 con una solución 0.1 N o 1.0 N de HCl. Adicionalmente, se puede haber usado NaOH 1N para ajustar adicionalmente la solución al pH objetivo de 3.88-3.92. Después de disolver la ranolazina, el

lote fue ajustado hasta el peso final con WFI. A la confirmación de se habían cumplido las especificaciones durante el proceso, la solución a granel formulada con ranolazina fue esterilizada por filtración estéril a través de dos filtros estériles de 0.2 µm. Posteriormente, la solución a granel estéril formulada con ranolazina fue llenada asépticamente en viales de vidrio estériles y tapados asépticamente con tapones estériles. Los viales tapados fueron entonces sellados con sobresellos abatibles de aluminio limpios. Los viales fueron entonces sometidos a una inspección final.

EJEMPLO 3

[0179] Vial flint Tipo 1 de 20 mL de Inyección de Ranolazina es llenado para liberar 20 mL (25 mg/mL de concentración).

Composición:

Ranolazina	25.0 mg/mL
Dextrosa monohidrato	36.0 mg/mL
Ácido Clorhídrico	Ajustar pH hasta 3.3-4.7
Agua para Inyección	c. s.

Contenedor/Sistema de Cierre:

Vial:	Tubo tipo 1, no tratado, 20 mL, acabado de 20 mm
Tapón:	Caucho, 20 mm, West 4432/50, butil gris
Sello:	Aluminio, 20 mm, sobresello de quitar azul

Método de Fabricación

[0180] Se carga Agua para Inyección (WFI) en un recipiente adecuado a aproximadamente 90% del peso del lote final. Se agrega aproximadamente 90-95% de la cantidad requerida de HCl 5N en el recipiente de la composición.

Con agitación continua, se agrega lentamente la cantidad de ranolazina requerida, seguida por la adición de dextrosa monohidrato en la solución de ranolazina. Para solubilizar la ranolazina, el pH de la solución se ajusta con HCl 5 N hasta un objetivo de 3.9-4.1. El lote es posteriormente ajustado al peso final con WFI. A la confirmación que se han cumplido las especificaciones durante el proceso, la solución a granel formulada con ranolazina es esterilizada mediante filtración con dos filtros esterilizadores redundantes de 0.22 µm. La solución a granel formulada estéril de ranolazina es luego llenada asépticamente en viales de 20 mL estériles/despirogenados y tapados asépticamente con tapones estériles/despirogenados. Los viales tapados son sellados con sobresellos abatibles de aluminio limpios. Los viales sellados son finalmente esterilizados mediante un ciclo de esterilización terminal validado a 121.1°C por 30 minutos. Después del proceso de esterilización terminal, los viales van a una inspección. Para proteger el producto fármaco de la luz, los viales son empacados individualmente en cajas de cartón.

EJEMPLO 4

Pacientes con Diabetes o Síndrome Metabólico que se presentan con Síndrome Coronario Agudo sin Elevación del Segmento ST (NSTEMI/ACS)

Antecedentes

[0181] Se evaluaron los datos obtenidos de un ensayo clínico de pacientes admitidos con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (NSTEMI/ACS) para determinar la prevalencia y resultado de aquellos pacientes que también sufren de diabetes y/o síndrome metabólico. Los pacientes fueron tratados con ranolazina que ha sido asociada con parámetros glicémicos mejorados. Ver Número Serial de Solicitud de Patente de Estados

Unidos, 10/443,314, publicada como US 2004/0063717, incorporada aquí mediante referencia en su totalidad.

Métodos

[0182] 6560 pacientes aleatorizados MERLIN-TIMI 36 a la presentación con NSTEMACS fueron tratados con placebo o el agente anti-isquémico ranolazina, que también ha sido asociado con parámetros glicémicos mejorados. El seguimiento clínico medio fue de 12 meses. El síndrome metabólico se definió como tener 3 cualquiera de los siguientes: 1) circunferencia de la cintura >102cm (hombres) y >88cm (mujeres), 2) triglicéridos (TG) >150 mg/dL o tratamiento de fármaco para TG elevados, 3) lipoproteínas de alta densidad (HDL) <40 mg/dL (hombres) y <50 mg/dL (mujeres), o tratamiento de fármaco para HDL reducidas, 4) presión sanguínea sistólica (SBP) >130 mmHg o presión sanguínea diastólica (DBP) >85 mmHg o tratamiento de fármaco para hipertensión, y 5) glucosa en ayuno >100 mg/dL.

Resultados

[0183] A la aleatorización, 2191(33.4%) de todos los pacientes portaban un diagnóstico de diabetes mellitus (DM) y 2628 (40.1%) pacientes tenían síndrome metabólico. Los pacientes con DM y síndrome metabólico eran más probables de ser mujeres y tenían enfermedad de arteria coronaria conocida y tenían puntajes de riesgo TIMI mayores a la presentación, pero era menos probable que tuvieran un diagnóstico de índice de NSTEMI (44.8% para DM v. 51.2% para síndrome metabólico v. 62.8% para no diagnóstico, $p<0.001$). La tasa de revascularización fue similar en todos los grupos (40.4% v. 39.7% v. 37.4%, $p=0.11$). Hubo un aumento por pasos en el riesgo de isquemia recurrente severa, infarto al miocardio, y muerte cardiovascular en pacientes

con DM en el riesgo más alto seguido por aquellos con síndrome metabólico y luego tampoco pacientes con el riesgo más bajo. (Figura 2).

Conclusiones

[0184] El síndrome metabólico y la diabetes son comunes entre pacientes que se presentan con NSTEMACS y confieren riesgo cardiovascular aumentado.

EJEMPLO 5

Riesgo Clínico de línea Basal e Isquemia Recurrente detectada en monitoreo de ECG Continuo (CECG) en pacientes admitidos con Síndrome Agudo Coronario sin Elevación del segmento ST

Antecedentes

[0185] Evaluar la asociación entre el Puntaje de Riesgo TIMI (TRS) para NSTEMACS y posterior isquemia detectada en el monitoreo ECG continuo (CECG) y determinar si la ranolazina afecta esta relación.

Métodos

[0186] 6560 pacientes MERLIN-TIMI 36 aleatorizados a la presentación con NSTEMACS al agente anti-isquémico ranolazina o placebo. El seguimiento clínico medio fue de 12 meses. A la aleatorización, se inició el monitoreo CECG de 3 derivaciones para duración media de 6.9 días. La isquemia recurrente en el CECG se definió como la dep de ST > 1mm de la línea basal que dura >1 min. El TRS se calcula como la suma de siete características presentes: 1)

edad >65 años, 2) >3 factores de riesgo cardíaco, 3) enfermedad de arteria coronaria documentada, 4) angina severa reciente, 5) desviación del ST >0.5 mm, 6) marcadores cardíacos elevados, y 7) uso previo de aspirina, y se categoriza como riesgo bajo (0-2), moderado (3-4), o alto (>4).

Resultados

[0187] Los resultados preliminares muestran que en general, 30.9% estaban en riesgo bajo (TRS 0-2), 52.3% estaban en riesgo moderado TRS (3-4), y 16.8% estaban en alto riesgo (TRS 5-7). La isquemia se detectó con CECG en 1195/6288 (19.0%) pacientes con 610 (9.7%) experimentando >2 episodios. Los pacientes con TRS mayores tenían mayor probabilidad de experimentar cualquier episodio isquémico (12.9% en TRS bajo v. 18.7 % en TRS moderado v. 31.1% en TRS alto, $p<0.001$) y >2 episodios (5.3% v 9.9% v. 17.3%, $p<0.001$). Ver Figura 3. Entre los pacientes que experimentaron isquemia, los que tenían TRS mayor, tenían una duración total más larga de isquemia (63.4 v. 105 v. 118.5 min). Entre cada categoría de riesgo, la isquemia detectada con CECG estaba asociada con resultado cardiovascular peor.

Conclusiones

[0188] La isquemia recurrente detectada con CECG fue más frecuente entre pacientes con mayor riesgo clínico determinado por la TRS. Incluso entre pacientes con una categoría similar de TRS de línea basal, el desarrollo posterior de isquemia recurrente en CECG estaba asociado con los resultados cardiovasculares de empeoramiento a largo plazo.

EJEMPLO 6

Resultados de MERLIN-TIMI 36

[0189] Los resultados del estudio MERLIN-TIMI 36 se presentan adjuntos.

[0190] El estudio MERLIN-TIMI 36 tenía la inscripción mostrada en la Tabla 1 siguiente.

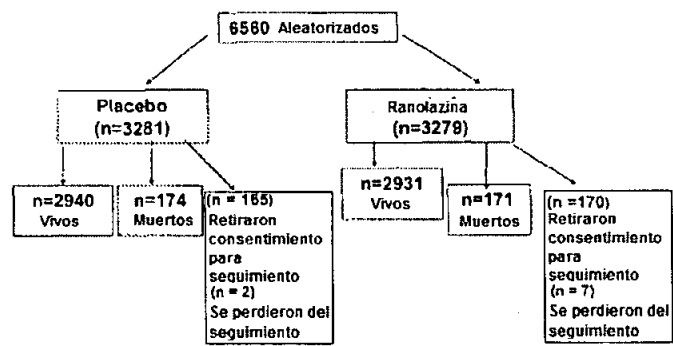
Tabla 1

MERLIN - TIMI 36: Inscripción

- Pacientes
 - 2485 Europa Oriental
 - 2973 Europa Occidental (incluyendo Israel, S. Africa)
 - 1102 Norte América
 - 720 USA
 - 382 Canadá
- Duración del estudio
 - Primer paciente aleatorizado: Octubre 8, 2004
 - Último paciente finalizado: Febrero 14, 2007
 - Tiempo de seguimiento total medio
 - Placebo: 347 días
 - Ranolazina: 346 días

[0191] al final del estudio los 6560 pacientes habían sido aleatorizados y vigilados como se muestra en la Tabla 2 siguiente.

Tabla 2
MERLIN - TIMI 36: Estado del final del Estudio (ITT)



[0192] Las características demográficas/de línea de base de los 6560 pacientes se muestran en la Tabla 3 siguiente.

Tabla 3
MERLIN - TIMI 36: Características Demográficas/de Línea de Base (ITT)

		Placebo (n=3281)	Ranolazina (n=3278)
Edad (años)	Media	63,6	63,3
	<65	1647 (50%)	1703 (52%)
	65-74	1042 (32%)	1014 (31%)
	>=75	592 (18%)	562 (17%)
Género *	Masculino	2006 (64%)	2173 (66%)
	Femenino	1185 (36%)	1106 (34%)
Raza	Asiática	39 (1%)	49 (1%)
	Negra	53 (2%)	60 (2%)
	Caucásica	3128 (95%)	3112 (95%)
	Hispanica	23 (<1%)	23 (<1%)
	Otra	37 (1%)	45 (1%)

*p < 0.05

[0193] La historia cardiovascular de los pacientes MERLIN-TIMI 36 en las Tablas 4, 5, y 6 siguientes.

Tabla 4
MERLIN - TIMI 36: Historia CV (ITT)

	Placebo (n=3281)	Ranolazina (n=3279)
IM	1085 (33%)	1119 (34%)
Angina inestable	908 (28%)	892 (27%)
Angina de pecho	1776 (54%)	1789 (55%)
CGC51 mes antes*		
Ninguna	154 (0%)	195 (11%)
I	277 (16%)	298 (17%)
II	715 (41%)	743 (42%)
III	468 (27%)	421 (24%)
IV	136 (8%)	111 (6%)

*p < 0.05

Tabla 5
MERLIN - TIMI 36: Historia CV (ITT) continuación

	Placebo (n=3281)	Ranolazina (n=3279)
Angiografía coronaria previa	1102 (34%)	1117 (34%)
Estenosis >=50%	920 (84%)	930 (83%)
PCI	635 (18%)	684 (21%)
CABG	380 (12%)	388 (12%)

Tabla 6
MERLIN - TIMI 36: Historia CV (ITT) continuación

	Placebo (n=3281)	Ranolazina (n=3279)
Arritmia ventricular	124 (4%)	110 (4%)
Hipertensión	2409 (73%)	2385 (73%)
CHF	557 (17%)	538 (16%)
Clase NYHA Actual		
I	76 (14%)	72 (13%)
II	337 (61%)	328 (62%)
III	121 (22%)	122 (23%)
IV	16 (3%)	9 (2%)
PVD	295 (9%)	278 (8%)
Enfermedad cerebrovascular	357 (11%)	358 (11%)

101

[0194] Se encontró que los pacientes en el estudio MERLIN-TIMI 36 tienen los factores de riesgo TIMI mostrados en la Tabla 7 siguiente.

Tabla 7
MERLIN - TIMI 36: Factores de Riesgo (ITT)

	Placebo (n=3281)	Ranolazina (n=3278)
Dislipidemia	2022 (62%)	2028 (62%)
Diabetes	1118 (34%)	1104 (34%)
Puntaje de Riesgo TIMI		
0 - 2	884 (27%)	882 (27%)
3 - 4	1730 (53%)	1727 (53%)
5 - 7	667 (20%)	670 (20%)

[0195] Se encontró que los pacientes en el estudio MERLIN-TIMI 36 tienen la Calificación de Evento de Índice mostrada en la Tabla 8 siguiente.

Tabla 8
MERLIN - TIMI 36: Calificación del Evento de Índice (ITT)

	Placebo (n=3281)	Ranolazina (n=3278)
Tiempo desde la aparición del evento hasta aleatorización		
0 - 24 hrs	1877 (51%)	1845 (50%)
>24 - 48 hrs	1368 (42%)	1403 (43%)
>48 hrs	234 (7%)	231 (7%)
Tiempo desde la hospitalización por el evento hasta aleatorización		
0 - 24 hrs	1986 (51%)	2007 (61%)
>24 - 48 hrs	986 (30%)	982 (28%)
>48 hrs	304 (9%)	310 (9%)
Duración del evento índice (hrs) - Media (DE)	2.8 (5.3)	2.7 (5.9)
Diagnóstico confirmado		
IM sin elevación del STE	1867 (51%)	1873 (51%)
Angina inestable	1526 (47%)	1541 (47%)
Otra	88 (2%)	63 (2%)

[0196] A los pacientes en el estudio MERLIN-TIMI 36 se les administraron dosis IV, IV + oral, u orales de cualquiera de placebo o

ranolazina en las tasas IV o dosis orales finales (mg) que se muestran en la Tabla 9 a continuación.

Tabla 9
MERLIN - TIMI 36: Exposición y Administración del Fármaco de Estudio

	Placebo (n=3273)	Ranolazina (n=3288)
	Media (DE)	Media (DE)
Días con IV	27 (14)	27 (15)
Días con oral	302 (168)	284 (174)
Días con IV + oral	297 (170)	279 (177)
Tasa IV final (mg/hr)	n (%)	n (%)
80	3123 (95%)	3080 (96%)
60	37 (1%)	51 (2%)
40	94 (3%)	93 (3%)
< 40	4 (<1%)	19 (<1%)
Otra	7 (<1%)	7 (<1%)
Dosis oral final (mg)		
1000	2910 (89%)	2715 (83%)
750	112 (3%)	180 (6%)
500	158 (5%)	235 (7%)
375	25 (<1%)	84 (2%)

[0197] La Intención de Tratar (ITT) y los datos del análisis de seguridad para el estudio MERLIN-TIMI 36 se muestran en la Tabla 10 siguiente.

Tabla 10
Intención de Tratar y Análisis de Seguridad

	ITT		Seguridad	
	Placebo	Ranolazina	Placebo	Ranolazina
Aleatorización :	N = 3281	N = 3279	N = 3273	N = 3288
Recibidos Tratamiento Asignado	N = 3273	N = 3268	N = 3272	N = 3267
Nunca Tratados	N = 8	N = 11	Excluido	Excluido
Recibidos, tratamiento equivocado a lo largo del estudio	N = 1	N = 1	N = 1	N = 1
	Analizado como se aleatorizó	Analizado como se aleatorizó	Analizado como se trató	Analizado como se trató
Recibidos, tratamiento equivocado durante parte del estudio	Ninguno	N = 3	Ninguno	Todos los eventos atribuidos a Ranolazina

10

[0198] Los datos de tiempo de punto final de eficacia primaria (ITT) del MERLIN-TIMI 36 desde la aleatorización a la primera ocurrencia de muerte cardiovascular, infarto al miocardio, o isquemia recurrente se muestran en la Tabla 11 siguiente (y Figuras 4 y 5).

Tabla 11
MERLIN - TIMI 36: Punto Final de Eficacia Primaria (ITT)
Tiempo desde Aleatorización a Primera Ocurrencia de Muerte CV, IM, o Isquemia Recurrente

	Placebo (n = 3281)	Ranolazina (n = 3279)
Pac. con eventos	753	695
Eventos que definen el punto final		
Muerte CV	78 (10.4%)	87 (12.5%)
IM	210 (27.9%)	208 (29.9%)
IR	463 (61.8%)	430 (57.6%)
IR Severa	332 (44.1%)	302 (43.5%)
Anginal/isquemia empeorada	133 (17.7%)	98 (14.1%)
Riesgo Relativo (DE)	0.919 (.05)	
Intervalo de Confianza del 95%	(0.83, 1.02)	
valor p de prueba de log rank	0.11	
Incidencia (estimado Kaplan-Meier)		
30 días	8.3%	7.7%
60 días	10.9%	9.9%
160 días	23.5%	21.8%
540 días	30.1%	26.3%

[0199] los datos de tiempo de punto final de eficacia (ITT) secundaria más importante del MERLIN-TIMI 36 desde la aleatorización a la primera ocurrencia de muerte cardiovascular, infarto al miocardio, o isquemia recurrente severa se muestran en la Tabla 12 a continuación (y Figuras 6 y 7).

7204

Tabla 12

MERLIN - TIMI 36: Punto final de Eficacia Secundaria más Importante (ITT)

Tiempo desde Aleatorización hasta Primera Ocurrencia de Muerte CV, IM, o Isquemia Recurrente Severa

	Placebo (n = 3281)	Ranolazina (n = 3279)
Pac. con eventos	625	602
Eventos que definen el punto final		
Muerte CV	79 (12.6%)	88 (14.5%)
IM	215 (34.4%)	212 (35.2%)
IR Severa	331 (53.0%)	307 (50.2%)
Riesgo Relativo (DE)	0.962 (0.86)	
Intervalo de Confianza del 95%	(0.88, 1.07)	
valor p de log rank	0.80	
Incidencia (estimado Kaplan-Meier)		
30 días	8.2%	7.5%
60 días	10.4%	9.4%
180 días	19.2%	18.7%
540 días	24.9%	22.1%

[0200] Los valores p para la prueba de los puntos finales de eficacia secundarios (ITT) en MERLIN-TIMI 36 se muestran en la Tabla 13 a continuación.

Tabla 13

MERLIN - TIMI 36: Pruebas de Puntos Finales de Eficacia Secundarios (ITT)

	Valor P
Tiempo hasta muerte CV, IM o IR (primaria)	0.11
Tiempo hasta muerte CV, IM o IRS (secundaria más importante)	0.50
Tiempo hasta fallo de terapia (Secundaria)	0.15
Incidencia a los 30 días de muerte CV, IM, IRS, o Holter para Isquemia (Secundaria)	0.055
SAQ - Frecuencia Anginal (Secundaria)	<.001
SAQ - Limitación Física (Secundaria)	0.01
Duración del ejercicio en ETT (Secundaria)	0.35
Duración total de isquemia con Holter desde aleatorización hasta 72 horas (Secundaria)	0.26

Nota: Valor P < 0.0497 requerido para significancia estadística

103

[0201] Los datos de tiempo de punto final de eficacia secundaria desde aleatorización hasta fallo de terapia (muerte cardiovascular, isquemia miocárdica, isquemia recurrente, Holter positivo para isquemia, falla cardíaca Nueva/empeorada, o +ETT temprano) del MERLIN-TIMI 36 se ilustran en la Tabla 14 a continuación (y Figuras 8 y 9).

Tabla 14
MERLIN - TIMI 36: Punto Final de Eficacia Secundaria (ITT)
Tiempo desde Aleatorización hasta Fallo de Terapia
(Muerte CV, IM, IR, + Holter por Isquemia, FC Nueva/Empeorada,
o Temprano + ETT)

	Placebo (n = 3281)	Ranolazina (n = 3279)
Pac. con eventos	1233	1172
Riesgo Relativo (DE)	0.943 (0.04)	
Intervalo de Confianza del 95%	(0.87, 1.02)	
valor p de prueba log rank	0.15	
Incidencia (estimado Kaplan-Meier)		
30 días	25.7%	24.1%
60 días	27.6%	25.0%
360 días	38.3%	38.8%
540 días	43.0%	39.8%

[0202] Los datos de incidencia de punto final de eficacia secundaria (ITT) a los 30 días de muerte cardiovascular, infarto al miocardio, isquemia recurrente severa, o Holter positivo por isquemia del MERLIN-TIMI 36 se ilustran en la Tabla 15 a continuación.

Tabla 15

MERLIN - TIMI 36: Punto final de Eficacia Secundaria (ITT)

Incidencia a los 30 días de Muerte CV, IM, IR Severa, o Holter Positivo por Isquemia

	Placebo (n = 3281)	Ranolazina (n = 3279)
Pac. con eventos	824 (25%)	757 (23%)
Riesgo Relativo	0.92	
Intervalo de Confianza del 95%	(0.84, 1.00)	
Valor P (Prueba de Cochran-Mantel-Haenszel)	0.055	

[0203] Los puntajes del Cuestionario de Angina de Seattle del punto final de Eficacia secundario (ITT) para MERLIN-TIMI 36 a los 4 meses para la escala de frecuencia anginal se muestran en la Tabla 16 siguiente, y los puntajes para escala de limitación física se muestran en la Tabla 17 siguiente.

Tabla 16

MERLIN - TIMI 36: Punto Final de Eficacia Secundario (ITT)

Puntajes del Cuestionario de Angina de Seattle a los 4 Meses – Escala de Frecuencia Anginal

	Placebo (n = 3281)	Ranolazina (n = 3279)
N	2804	2558
Media (SEM)	82.2 (0.4)	84.3 (0.4)
Mediana	90	100
Percentil 25 - Percentil 75	70 – 100	80 – 100
Min- Max	0 – 100	0 – 100
Valor P (prueba de puntaje medio de la fila CMH)	< .001	

Tabla 17

MERLIN - TIMI 36: Punto Final de Eficacia Secundario (ITT)

Puntajes del Cuestionario de Angina de Seattle a los 4 Meses – Escala de Limitación Física

	Placebo (n = 3281)	Ranolazina (n = 3279)
N	2411	2339
Media (SEM)	72.7 (0.5)	72.8 (0.5)
Mediana	77.8	77.8
Percentil 25 - Percentil 75	55.6 – 94.4	55.6 – 94.4
Min-Max	0 – 100	0 – 100
Valor P (prueba de puntaje medio de la fila CMH)	0.91	

[0204] La duración de los datos de ejercicio con ETT (tiempo de ejercicio en cinta caminadora) al mes 8 o visita final, si es antes del estudio MERLIN-TIMI 36 se muestran en la Tabla 18 siguiente.

Tabla 18

MERLIN - TIMI 36: Punto final de Eficacia Secundaria (ITT)

Duración del Ejercicio en ETT a los 8 Meses o Visita Final si se da antes

	Placebo (n = 3281)	Ranolazina (n = 3279)
No. de pacientes tomando ETT	2217	2196
LS media (SEM)	542.8 (5.5)	550.9 (5.5)
Diferencia media de LS (SEM)	7.23 (7.7)	
Intervalo de Confianza del 95%	(-7.9 – 22.3)	
Valor P (ANOVA)	0.35	
Banda Caminadora: Media (SEM)	597.3 (7.3) (n = 1374)	618.7 (7.5) (n= 1328)
Bicileta: Media (SEM)	471.1 (7.8) (n=843)	485.1 (7.1) (n=867)

Nota: Punto final secundario

[0205] Los datos para duración total (minutos) de isquemia en Holter entre la aleatorización y 72 horas desde MERLIN-TIMI 36 se muestran en la Tabla 19 siguiente.

Tabla 19
MERLIN - TIMI 36: Punto Final de Eficacia Secundaria (ITT)
Duración Total (min.) de Isquemia en Holter entre
aleatorización y 72 Horas

	Placebo (n = 3281)	Ranolizina (n = 3279)
No. de pacientes con Holter	3160 (97%)	3165 (97%)
Media (SEM)	28.1 (2.3)	31.8 (2.5)
Mediana	0	0
Min - Max	(0 - 2328.0)	(0 - 2661.5)
Valor P (puntaje medio de columna CMH)	0.28	

[0206] Los datos para tiempo desde aleatorización a primera ocurrencia de muerte cardiovascular o infarto al miocardio del MERLIN-TIMI 36 se ilustran en la Tabla 20 a continuación. Para riesgo relativo de muerte CV, IM, o isquemia recurrente por subgrupo, ver la Figura 10. Para riesgo relativo de muerte CV, IM, o isquemia recurrente severa por subgrupo, ver la Figura 11. Para riesgos relativos de fallo de terapia por subgrupo, ver Figura 12.

Tabla 20

MERLIN - TIMI 36: Punto Final de Eficacia Adicional (ITT)

Tiempo desde la aleatorización a la Primera Ocurrencia de Muerte CV o IM

	Placebo (n = 3281)	Ranolatina (n = 3278)
Pac. con eventos	343	338
Eventos que definen el punto final		
Muerte CV	161 (29.4%)	163 (30.3%)
IM	242 (70.6%)	235 (69.5%)
Riesgo Relativo (DE)	0.967 (0.08)	
Intervalo de confianza del 95%	(0.83, 1.14)	
valor p de la prueba log rank	0.87	
Incidencia (estimado Kaplan-Meier)		
30 días	4.7%	4.2%
60 días	5.8%	5.3%
360 días	10.5%	10.4%
540 días	13.6%	12.9%

[0207] Los datos de punto final de seguridad para tiempo desde aleatorización hasta muerte por cualquiera causa del MERLIN-TIMI 36 se muestran en la Tabla 21 siguiente (ver figura 13 para tiempo desde aleatorización por mortalidad general, y figura 14 para tasas de riesgo acumulativas para mortalidad general).

Tabla 21

MERLIN - TIMI 36: Tiempo de Punto final de Seguridad (Todos los pacientes dosificados) desde Aleatorización hasta Muerte por cualquier causa

	Placebo (n = 3273)	Ranolazina (n = 3268)
Pac. con eventos	175	172
Riesgo Relativo (DE)	0.988 (0.11)	
Intervalo de confianza del 95%	(0.80, 1.22)	
valor p de la prueba log rank	0.91	
Incidencia (estimado Kaplan-Meier)		
30 días	1.8%	1.8%
60 días	2.3%	2.2%
180 días	3.5%	3.4%
360 días	5.1%	5.3%
540 días	7.4%	7.0%

Mo

[0208] Los datos de punto final de seguridad para incidencia de arritmias sintomáticas documentadas del MERLIN-TIMI 36 se muestran en la Tabla 22 a continuación.

Tabla 22
MERLIN - TIMI 36: Punto Final de Seguridad (Todos los Pacientes Dosificados)
Incidencia de Arritmias Sintomáticas Documentadas

	Placebo (n = 3273)	Ranolazina (n = 3268)
Pac. con Arritmias - Global	102 (3.1%)	99 (3.0%)
Arritmias ventriculares	29 (0.9%)	22 (0.7%)
Arritmias supraventriculares	41 (1.3%)	38 (1.2%)
Bradiarritmias	29 (0.9%)	34 (1.0%)
NOS de detención cardíaca	9 (0.3%)	10 (0.3%)
valor p de la prueba Cochran-Mantel-Haenszel (global)	0.84	

[0209] Los datos de punto final de seguridad para tiempo desde aleatorización hasta primera ocurrencia de muerte u hospitalización cardiovascular (todos los pacientes dosificados) de MERLIN-TIMI 36 se muestran en la Tabla 23 siguiente.

Tabla 23
MERLIN - TIMI 36: Punto final de Seguridad
(Todos los Pacientes Dosificados)
Tiempo desde Aleatorización a Primera Ocurrencia de Muerte
u Hospitalización CV

111

	Placebo (n = 3273)	Ranolazina (n = 3268)
Pac. con Eventos	1085	1037
Eventos que definen el punto final		
Muerte	110 (10.3%)	111 (10.7%)
Hospitalización CV	955 (89.7%)	926 (89.3%)
Riesgo Relativo (DE)	0.961 (0.04)	
Intervalo de confianza del 95%	(0.90, 1.07)	
valor p de prueba log rank	0.67	
Incidencia (estimado Kaplan-Meier)		
30 días	9.1%	9.2%
60 días	14.7%	15.0%
360 días	32.8%	32.8%
540 días	40.0%	37.6%

[0210] Los datos de punto final de seguridad para incidencia de arritmias clínicamente significativas durante monitoreo Holter el día 7 del MERLIN-TIMI 36 se muestran en la Tabla 24 siguiente.

Tabla 24
MERLIN - TIMI 36: Punto final de Seguridad
(Todos los Pacientes Dosificados)
Incidencia de Arritmias Clínicamente Significativas durante Holter el Día 7

	Placebo (n = 3273)	Ranolazina (n = 3268)
Cualquier arritmia clínicamente significativa	2050 (61.0%)	2330 (71.3%)
Taquicardia supraventricular ^a	1211 (37.0%)	948 (29.0%)
Taquicardia supraventricular ^b	1752 (53.5%)	1413 (43.2%)
Fibrilación auricular de aparición nueva	76 (2.3%)	55 (1.7%)
Episodio bradicárdico	1485 (45.4%)	1257 (38.5%)
valor p de prueba de Cochran-Mantel-Haenszel (incidencia global)	< .001	

^a Cualquier VT >= 100 bpm >=3 latidos
^b Cualquier SVT >=120 bpm

[0211] Las generalidades de eventos adversos (seguridad – todos los pacientes dosificados) del MERLIN-TIMI 36 se ilustran en la Tabla 25 a continuación.

Tabla 25
MERLIN - TIMI 36: Generalidades de Eventos Adversos
(Seguridad – Todos los pacientes Dosificados)

	Placebo (n=3273)	Ranolazina (n=3268)
Pacientes con AEs	2404 (73%)	2473 (76%)
Pacientes con AEs relacionados con el fármaco de estudio	675 (21%)	692 (30%)
Pacientes retirados antes prematuramente debido a AEs	256 (8%)	437 (13%)
Pacientes con AEs serios (SAEs)	1123 (34%)	1120 (34%)
Pacientes con AEs que conducen a la muerte	175 (5%)	172 (5%)

[0212] Los datos (seguridad – todos los pacientes dosificados) para el resumen de eventos adversos (> 4% de incidencia) del MERLIN-TIMI 36 se muestran en la Tabla 26 siguiente.

Tabla 26
MERLIN - TIMI 36: Resumen de Efectos Adversos > 4% de Incidencia
(Seguridad – Todos los Pacientes Dosificados)

Sistema Corporal	Término Preferido	Placebo (n=3273)	Ranolazina (n=3268)
Trastornos Cardíacos	Angina inestable	372 (11%)	332 (10%)
	Angina de pecho	256 (8%)	256 (8%)
	Falla Cardíaca	173 (5%)	156 (5%)
Trastornos GI	Náusea	196 (6%)	302 (9%)
	Constipación	114 (3%)	297 (9%)
Trastornos Generales	Dolor de pecho	433 (13%)	356 (11%)
	Astenia	68 (3%)	158 (5%)
	Fatiga	89 (3%)	139 (4%)
Trastornos del Sistema Nervioso	Mareo	224 (7%)	411 (13%)
	Dolor de cabeza	295 (9%)	238 (7%)
Trastornos vasculares	Hipotensión	104 (3%)	160 (5%)

[0213] Los datos (seguridad - todos los pacientes dosificados) para eventos adversos serios ($\geq 1\%$ de incidencia) del MERLIN-TIMI 36 se muestran en la Tabla 27 siguiente.

Tabla 27
MERLIN - TIMI 36: Eventos Adversos Serios $\geq 1\%$ de Incidencia
(Seguridad – Todos los pacientes dosificados)

Sistema Corporal	Término Preferido	Placebo (n=3273)	Ranolazina (n=3288)
Trastornos Cardíacos	Angina inestable	304 (9%)	258 (8%)
	Falla Cardíaca	146 (4%)	126 (4%)
	IM	134 (4%)	123 (4%)
	Angina de pecho	95 (3%)	115 (4%)
	IM Agudo	98 (3%)	100 (3%)
	ACS	52 (2%)	59 (2%)
	Falla Cardíaca congestiva	34 (1%)	47 (1%)
	Fibrilación auricular	31 (<1%)	33 (1%)
Trastornos Generales	Dolor de pecho	105 (3%)	77 (2%)
Trastornos del Sistema Nervioso	Síncope	23 (<1%)	34 (1%)

[0214] La proporción de pacientes en el estudio MERLIN-TIMI 36 con HbA1C $\geq 7\%$ se muestra en la Tabla 28 siguiente (y ver figura 15).

Tabla 28
MERLIN - TIMI 36: Proporción de Pacientes con HbA1C $\geq 7\%$
(Seguridad – Todos los pacientes dosificados)

Visita	Placebo (n=3273)	Ranolazina (n=3268)
Línea de base	687 (25%)	656 (24%)
Mes 4	542 (22%)	404 (17%)
Mes 8	438 (22%)	335 (18%)
Mes 16	87 (20%)	84 (20%)
Visita Final	514 (21%)	416 (17%)

Nota: La línea de base es la visita en el Hospital antes de aleatorización

[0215] La proporción de pacientes con HbA1C $\geq$ 7% (con diabetes o sin diabetes) en varios tiempos durante el estudio MERLIN-TIMI 36 se ilustran en la Tabla 29 a continuación (y figura 16).

Tabla 29
MERLIN - TIMI 36: Proporción de pacientes con HbA1C $\geq$ 7% por Diabetes a la inscripción
(Seguridad – Todos los pacientes dosificados)

Visita	Diabetes		Sin Diabetes	
	Placebo (n=1117)	Ranolazina (n=1098)	Placebo (n=2156)	Ranolazina (n=2170)
Línea de base	559 (58%)	542 (57%)	128 (7%)	113 (5%)
Mes 4	424 (51%)	328 (41%)	118 (7%)	78 (5%)
Mes 8	339 (52%)	263 (44%)	100 (8%)	72 (8%)
Mes 16	70 (53%)	63 (48%)	17 (8%)	21 (7%)
Visita Final	413 (50%)	324 (42%)	161 (8%)	92 (8%)

Nota: La línea de base es la visita en el Hospital antes de aleatorización

[0216] Se contempla que el estudio muestre que los pacientes con una condición cardíaca, incluyendo angina, y también un nivel de hemoglobina glicosilada mayor o igual a 7% respondieron positivamente a ambas condiciones (p.e., la condición cardíaca y diabetes) a la administración de ranolazina.

EJEMPLO 7
Efectos de un Agente Anti-isquémico Novedoso, Ranolazina, sobre
Eventos Cardiovasculares Recurrentes con Síndromes Coronarios
Agudos sin elevación del Segmento ST

Antecedentes

418

[0217] Determinar la eficacia y seguridad de la ranolazina durante el tratamiento a largo plazo de pacientes con ACS sin elevación del segmento ST que reciben terapia estándar. El síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (ACS) es una condición heterogénea con múltiples etiologías posibles que pueden contribuir a un desbalance del suministro y demanda de oxígeno miocárdico, produciendo interrupción de la homeóstasis celular y depleción de los depósitos de energía celular miocárdica. A pesar de los avances en terapia anti-trombótica, revascularización coronaria, y otras terapias preventivas, el riesgo de eventos recurrentes en esta población permanece sustancial, en particular entre aquellos con indicadores de mayores riesgos tales como diabetes mellitus, depresión del segmento ST, o un Puntaje de Riesgo TIMI alto.

Métodos

[0218] Entre Octubre de 2004 y Mayo de 2006, 6560 pacientes admitidos con NSTEMACS fueron aleatorizados al agente anti-isquémico novedoso ranolazina o placebo. A la aleatorización, los pacientes fueron asignados en una relación 1:1 para recibir ya sea ranolazina o placebo (ver Figura 17). Se inició la liberación intravenosa de fármaco y se administró como 200 mg intravenosamente durante 1 hora, seguida por una infusión intravenosa de 80 mg/hr, que se redujo hasta 40 mg/hr para pacientes con una depuración de creatinina estimada <30 ml/min, y continuó por 12 a 96 horas. A la terminación de la infusión, la medicación de estudio (ranolazina ER o placebo emparejado) continuó oralmente a una dosis de 1000 mg BID hasta el final del estudio (aproximadamente 12 meses).

Resultados

[0219] El punto final primario ocurrió en 696 (21.8%) de los pacientes en el grupo de ranolazina y 753 (23.5%) de los pacientes en el grupo de placebo (HR 0.92; 95% CI 0.83-1.02, P=0.11). El compuesto de muerte cardiovascular o IM ocurrió en 338 (10.4%) pacientes repartidos en ranolazina y 343 (10.5%) pacientes repartidos en placebo (HR 0.99; IC 95% 0.85-1.15, P=0.87). (Ver Figura 18, Tasas Estimadas Kaplan-Meier del Punto final Primario [Figura 18 A, muerte cardiovascular, IM, o isquemia recurrente], muerte cardiovascular o IM [Figura 18B], e isquemia recurrente [Figura 18C]. La isquemia recurrente fue reducida significativamente en el grupo de ranolazina (13.9%) comparado con el de placebo (16.1%; HR 0.87; IC 95% 0.76-0.99, P=0.030). Las arritmias sintomáticas documentadas no diferieron entre los grupos de ranolazina (3.0%) y placebo (3.1%) (P=0.84). No hubo diferencia en la mortalidad total con ranolazina comparada con placebo (HR 0.99; IC 95% 0.80-1.22; P=0.91) (ver Figura 19, Tasas de Evento Estimada Kaplan-Meier (12 meses) y Relaciones de riesgo para el Punto final Primario en el Grupo de Ranolazina, comparadas con el Grupo de Placebo en Varios Subgrupos. Aquellos subgrupos denotados con un asterisco fueron significativos en el nivel $p < 0.0497$. Sin embargo, ninguno muestra evidencia definitiva de una interacción estadística).

Conclusión

[0220] La adición de ranolazina al tratamiento estándar para ACS no fue significativamente efectiva para reducir eventos cardiovasculares importantes. La reducción observada en la isquemia recurrente con seguridad global favorable en esta amplia población con enfermedad de arteria coronaria establecida provee evidencia adicional para guiar el uso de ranolazina como una terapia antianginal. La Ranolazina fue asociada con una reducción

significativa de la frecuencia de arritmias detectadas por el registro Holter durante los primeros 7 días después de la aleatorización.

[0221] Hallazgos adicionales del estudio MERLIN-TIMI 36 se presentadn adjuntos en el Apéndice B, que está aquí incorporado mediante referencia en su totalidad.

EJEMPLO 8

El Efecto de Ranolazina, un Agente Anti-anginal Novedoso con Propiedades Electrofisiológicas, sobre la Incidencia de Taquiarritmias: Resultados del Ensayo Controlado Aleatorizado MERLIN-TIMI 36

Antecedentes

[0222] La ranolazina reduce la isquemia en pacientes con enfermedad de arteria coronaria mediante un novedoso mecanismo que se propone es mediante la inhibición de la fase tardía de la corriente de sodio interna durante la repolarización cardíaca, con una reducción consecuente de la sobrecarga de sodio y calcio intracelular. El calcio intracelular aumentado conduce a excitabilidad de miocito mecánica y eléctrica. A pesar de prolongar el intervalo QTc (2-5 ms), la ranolazina reduce el sustrato pro-arritmico tal como las despolarizaciones posteriores tempranas en modelos de animales. Sin embargo, las acciones anti-arritmicas potenciales de la ranolazina aún no han sido evaluadas en humanos.

Métodos

[0223] El ensayo MERLIN-TIMI 36 aleatorizó 6560 pacientes hospitalizados con un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST a ranolazina o placebo además de la terapia médica estándar. El registro de

ECG Continuo (Holter) se realizó por los primeros 7 días después de aleatorización. Debido a la prolongación conocida del intervalo QT con ranolazina, los análisis de un conjunto de arritmias preespecificadas fue un objetivo importante del ensayo. Todas las arritmias fueron evaluadas en el Laboratorio TIMI ECG Core por cardiólogos ciegos al tratamiento y a los resultados.

Resultados

[0224] De los 6560 pacientes en MERLIN-TIMI 36, 6351 pacientes (97%) tenían un registro Holter válido para análisis de arritmia. El tratamiento con ranolazina produjo tasas de taquiarritmias significativamente menores comparadas con placebo (como se muestra en la mitad superior de la siguiente tabla).

	Placebo n=3189 (%)	Ranolazina n=3162 (%)	Valor P
Arritmia clínicamente significativa en Holter	2650 (81.0)	2330 (71.3)	<0.001
Cualquier taquicardia ventricular ≥3 latidos	1211 (37.0)	948 (29.0)	<0.001
Tripletes	1771 (54.1)	1532 (46.9)	<0.001
VT ≥ 4 latidos	1031 (31.5)	772 (23.6)	<0.001
VT ≥ 8 latidos (< 30 seg)	277 (8.7)	175 (5.5)	<0.001
VT polimórfico ≥ 8 latidos	48 (1.5)	38 (1.2)	ns
VT sostenido (≥ 30 seg)	14 (0.44)	14 (0.44)	ns
Monomórfico	7 (0.22)	4 (0.12)	ns
Polimórfico	7 (0.22)	10 (0.32)	ns
-----	-----	-----	-----
Bradi, bloqueo cardíaco completo o Pausa ≥2.5 seg	1485 (45.4)	1257 (38.5)	<0.001
Bradicardia < 45 bpm por al menos: 4 latidos	1460 (44.6)	1236 (37.8)	<0.001
Pausa ≥ 3 seg	136 (4.3)	97 (3.1)	0.01
Bloqueo de nodo sinusal	82 (2.6)	64 (2.0)	ns
bloqueo de nodo AV	46 (1.4)	31 (1.0)	ns
Otro	7 (0.2)	2 (0.1)	ns

Específicamente, pocos pacientes tuvieron un episodio de arritmia ventricular que dura ≥8 latidos (175 [5.5%] v. 277 [8/7%], p<0.001) (ver Figura 20), taquicardia supraventricular (1413 [43.2%] v. 1752 [53.5%], p< 0.001) o fibrilación auricular de aparición nueva (55 [1.7%] v. 75 [2.3%], p=0.09). En adición, las pausas ≥ 3 segundos (97 [3.1%] v. 136 [4.3%], p=0.01) y bradicardia <45 bpm fueron menos frecuentes con ranolazina (como se muestra en la mitad inferior de la tabla anterior). La muerte cardíaca súbita clínicamente reportada también fue numéricamente más baja en el grupo repartido a ranolazina (56 v 65, p=0.43).

Conclusión

[0225] La ranolazina, un inhibidor de la fase tardía de la corriente de sodio, parece tener efectos anti-arritmicos evaluados por el monitoreo ECG continuo en la primera semana después de la admisión por ACS.

[0226] De los 6560 pacientes en MERLIN-TIMI 36, la incidencia de taquiarritmias ventriculares detectadas en el monitoreo cECG después del infarto al miocardio sin elevación del segmento ST se muestra en la tabla siguiente.

	Placebo n (%)	Δ (%)	Ranolazina n (%)	valor P
VT ≥ 3latidos (≥ 100 b/m)	1993 (60.6)	347 (-17)	1646 (52.1)	<0.001
VT ≥ 4latidos (≥ 100 b/m)	941 (29.5)	279 (-30)	662 (20.9)	<0.001
VT ≥ 8latidos (< 30seg)	265 (8.3)	99 (-37)	166 (5.3)	<0.001
VT Polimórfico ≥ 8 latidos	48 (1.5)	10 (-21)	38 (1.2)	ns
VT Sostenido (≥30 seg)	14 (0.44)	0	14 (0.44)	ns

[0227] La incidencia de taquicardia ventricular en el Ensayo MERLIN - TIMI 36 se muestra en la siguiente tabla.

No. de Latidos	Incidencia (%)		Valor P:
	Placebo	Ranolazina	
≥ 8	8.3 %	5.3 %	<0.001
≥ 10	5.7 %	3.5 %	<0.001
≥ 15	2.5 %	1.3 %	<0.001
≥ 20	1.3 %	0.9 %	<0.07

[0228] La incidencia de taquicardia ventricular >8 latidos en subgrupos de pacientes en el ensayo MERLIN - TIMI 36 se muestra en las siguientes dos tablas.

Subgrupo: fracción de eyección

Fracción de Eyección (%)	Incidencia (%)		Valor P:
	Placebo	Ranolazina	
≥ 40	7.3 %	5.3 %	<0.001
< 40	16.6 %	8.8 %	=0.001

Subgrupo: QT_c de línea de base

QT _c de línea de base (mseg)	Incidencia (%)		Valor P:
	Placebo	Ranolazina	
≤ 450	7.8 %	5.2 %	<0.001
> 450	10.5 %	5.6 %	=0.013

EJEMPLO 9

El Efecto de Ranolazina, un Agente Anti-anginal Novedoso con Propiedades Electrofisiológicas, sobre la Incidencia de Arritmias después del Síndrome Coronario Agudo sin Elevación del Segmento ST: Resultados del Ensayo Clínico Aleatorizado MERLIN-TIMI 36

Antecedentes

[0229] La ranolazina reduce la isquemia mediante inhibición de la fase tardía de la corriente de sodio interna durante repolarización cardíaca, con una reducción consecuente de la sobrecarga de sodio y calcio intracelular. El calcio intracelular aumentado conduce a excitabilidad del miocito mecánica y eléctrica. La ranolazina reduce el sustrato pro-arritmico y desencadena despolarizaciones posteriores tempranas en modelos de animales.

Métodos

[0230] El ensayo MERLIN-TIMI 36 aleatorizó 6560 pacientes con un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST a ranolazina o placebo además de la terapia estándar. El registro de ECG Continuo (cECG o Holter) se realizó por los primeros 7 días después de la aleatorización. Los análisis de arritmia pre-especificados fueron evaluados mediante un laboratorio Core ciego al tratamiento y a los resultados.

Resultados

[0231] De los 6560 pacientes en MERLIN-TIMI 36, 6351 pacientes (97%) tenían un registro de cECG válido para análisis de arritmia. El tratamiento con ranolazina produjo tasas de arritmias significativamente menores. Específicamente, menos pacientes tuvieron un episodio de taquicardia ventricular que dura > 8 latidos (166 [5.3%] v. 265 [8.3%], $p < 0.001$), taquicardia supraventricular (1413 [44.7%] v. 1752 [55.0%], $p < 0.001$) o fibrilación auricular de aparición nueva (55 [1.7%] v. 75 [2.4%], $p = 0.08$). Adicionalmente, las pausas > 3 segundos fueron también menos frecuentes con ranolazina (97 [3.1%] v. 136 [4.3%], $p = 0.01$).

Conclusión

[0232] En más de 6300 pacientes admitidos con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, el tratamiento con ranolazina produjo tasas significativamente menores de taquicardia ventricular, taquicardia supraventricular, y pausas ventriculares significativas.

[0233] Hallazgos adicionales del estudio MERLIN-TIMI 36 se presentan adjuntos en el Apéndice A, que está aquí incorporado mediante referencia en su totalidad.

EJEMPLO 10

Efecto de Ranolazina en Hiperglicemia en el Ensayo Controlado Aleatorizado MERLIN-TIMI 36

Antecedentes

[0234] Una evaluación prospectiva del efecto de ranolazina en hiperglicemia como parte de un ensayo controlado con placebo, doble ciego, aleatorio en síndromes coronarios agudos (ACS).

Métodos

[0235] MERLIN-TIMI 36 aleatorizó pacientes con ACS sin elevación del segmento ST a ranolazina o placebo para comparar HbA1c (%) y el tiempo a la aparición de empeoramiento de hiperglicemia (>1 % de aumento de HbA1c). Los datos de HbA1c se reportan como medias de mínimos cuadrados. Los pacientes clasificados como "diabéticos" habían sido diagnosticados como diabéticos antes o al momento de la aleatorización. Los pacientes clasificados como "sin diabetes" no habían sido diagnosticados como diabéticos antes o al momento de la aleatorización. Algunos pacientes caracterizados como "sin diabetes" pueden haber sido diagnosticados como "diabéticos" durante el ensayo; sin embargo, estos pacientes aún están listados en la categoría "sin diabetes" en la Figura 4B.

Resultados

[0236] Entre 4306 pacientes con mediciones seriales, la ranolazina redujo significativamente HbA1c a los 4 meses comparada con placebo (5.9% vs. 6.2%, cambio desde la línea de base -0.30 vs. -0.04 $p=0.001$). En pacientes con DM tratada con ranolazina, HbA1c decreció de 7.2 a 6.8 (Δ -0.64, $p<0.001$, ver Figura 21A). Como tal, los pacientes con DM fueron significativamente más probables de lograr un HbA1c $<7\%$ a los 4 meses cuando son tratados con ranolazina versus placebo (59% vs. 49%, $p<0.001$). en adición, el empeoramiento de la hiperglicemia al año 1 de seguimiento fue menos probable en pacientes diabéticos tratados con ranolazina (14.2% vs. 20.6%; HR 0.63; IC 95% 0.51, 0.77, $p<0.001$). Notablemente, en pacientes sin DM a la aleatorización o línea de base (glucosa en ayuno <100 mg/dL y HbA1c $<6\%$), la incidencia de nueva glucosa en ayuno >110 mg/dL o HbA1c $>6\%$ también fue reducida por ranolazina (31.8% vs. 41.2%; HR 0.68; IC 95% 0.53, 0.88; $p=0.003$; ver Figura 21 B). La hipoglicemia reportada en pacientes con DM fue similar entre grupos de tratamiento (3% vs 3%).

Conclusión

[0237] La ranolazina mejoró significativamente HbA1c en pacientes con DM y redujo la incidencia de HbA1c recién incrementada en aquellos pacientes sin evidencia de hiperglicemia previa.

EJEMPLO 11

Eficacia y Seguridad de Ranolazina en Mujeres con Síndromes Coronarios Agudos sin Elevación del Segmento ST en MERLIN-TIMI 36

Antecedentes

[0238] Las bases patobiológicas de la enfermedad cardiovascular, y por ende la respuesta a la terapia médica, pueden diferir entre mujeres y hombres. En estudios previos, se observaron diferencias de tratamiento basadas en el sexo con ranolazina, con un efecto posiblemente disminuido en mujeres. Adicionalmente, se ha propuesto que las mujeres tienen resultados similares o posiblemente más favorables que los hombres después de ACS sin elevación del segmento ST (NSTEMI ACS).

Métodos

[0239] En el estudio MERLIN-TIMI 36 se estudiaron las características y resultados clínicos de mujeres con NSTEMI ACS aleatorizadas a ranolazina o placebo durante un período de 1 año.

Resultados

[0240] Comparado con los hombres (N=4,269), las mujeres (N=2,291) fueron mayores y tuvieron tasas de diabetes, hipertensión, falla cardíaca previa, y angina previa más altas ($P < 0.001$ para cada una). A la presentación, las mujeres fueron más probables que los hombres de tener depresión del ST ≤ 0.1 mV (40.9 vs. 32.0%, $P < 0.001$) y BNP elevada (47.0 vs. 40.2%, $P = 0.001$), aunque eran menos probables que tuvieran evidencia de CAD epicárdico (sin estenosis en el angiograma: 19.4 vs. 8.6%, $P < 0.001$) o troponina elevada (57.1 vs. 68.9%, $P < 0.001$). A pesar de estas diferencias, mujeres y hombres estaban en riesgo similar para el punto final primario de muerte CV, IM, o isquemia recurrente (adj HR (mujer:hombre) 1.06, IC 95% 0.96 -1.18). No hubo efecto sobre puntos finales cardiovasculares importantes en el análisis del estudio global, pero los análisis exploratorios produjeron evidencia de un efecto anti-anginal de ranolazina. El tratamiento con ranolazina estaba asociado con una reducción significativa del empeoramiento de angina en mujeres (incidencia de

1 año 3.9 vs. 6.8%, HR 0.61, IC 95% 0.42 -0.89, P=0.01), accionada por una reducción en la isquemia recurrente (ver Figura 22). No se observó diferencia en las arritmias sintomáticas documentadas en mujeres tratadas con ranolazina vs placebo (2.6 vs 2.6%, P=0.95).

Conclusión

[0241] Las mujeres con un síndrome clínico consistente con ACS fueron menos probables que los hombres de tener CAD epicárdico obstructivo pero estaban en riesgo similar de eventos CV, incluyendo isquemia recurrente.

EJEMPLO 12

Implicaciones del Pronóstico de Elevación de Bajo Nivel de troponina Cardíaca Usando un Nuevo Ensayo Ultra-sensible para Troponina I Cardíaca: Resultados del Ensayo MERLIN-TIMI 36

Antecedentes

[0242] Las presentes recomendaciones definen el infarto al miocardio (IM) usando un punto de corte para troponina en el percentil 99 de una población de control. La disponibilidad de ensayos nuevos, más sensibles ha permitido la detección de bajas concentraciones en aumento de troponina, dando lugar a preguntas en cuanto a la relevancia clínica de tales aumentos de muy bajo nivel.

Métodos

[0243] Se midieron los niveles de Troponina I Cardíaca en suero (cTnI) usando un ensayo de nueva generación disponible recientemente (TnI-Ultra, Siemens Medical Solutions) en línea de base en 4,513 pacientes con síndrome

coronario agudo sin elevación del segmento ST sospechado (NSTEMI-ACS) aleatorizados a ranolazina o placebo en el ensayo MERLIN-TIMI 36. Los pacientes fueron estratificados usando límites de decisión en el percentil 99 (0.04 µg/L), y un punto de corte WHO con relación al CK-MB (1.5 mg/ml).

Resultados

[0244] Los pacientes con una concentración de línea de base de cTnI ≥ 0.04 µg/L (N= 2924) estaban a un riesgo de muerte/IM más alto a los 30 días que los pacientes con un resultado de cTnI negativo (6.1 vs 2.0%, $p < 0.001$). Después de ajustar para todos los demás elementos del Puntaje de riesgo TIMI para NSTEMI-ACS, la línea de base de cTnI ≥ 0.04 µg/L estaba asociada con un riesgo 3.0 veces más alto (IC 95% CI 2.0-4.4, $p < 0.001$) de muerte/IM a los 30 días. Más aún, aquellos pacientes con aumentos de nivel muy bajos detectables con el ensayo de más nueva generación, cTnI (0.04- < 0.1 µg/L), estaban en riesgo significativamente más alto de muerte/IM a los 30 días que aquellos sin elevación (5.0 vs 2.0%, $p = 0.001$) y solo modestamente menores que aquellos con cTnI ≥ 0.1 µg/L (6.2%). Esta relación significativa persistió al año 1 (ver Figura 23). No hubo evidencia para heterogeneidad en el efecto de ranolazina comparado con placebo entre pacientes con y sin elevación de cTnI.

Conclusiones

[0245] Los aumentos de bajo nivel en cTnI usando un ensayo nuevo altamente sensible identifican pacientes en riesgo significativamente aumentado de muerte o IM. Estos hallazgos sustentan la evolución contemporánea de las recomendaciones de la AHA/ACC que definen el IM, y el valor en aumento de nuevos ensayos más sensibles para identificar pacientes de alto riesgo con NSTEMI-ACS sospechada.

EJEMPLO 13

Riesgo Clínico en Línea de Base e Isquemia Recurrente Detectada en el monitoreo ECG Continuo (CECG) en Pacientes con Síndrome Coronario Agudo sin Elevación del Segmento ST en el Ensayo MERLIN-TIMI 36

Antecedentes

[0246] Este estudio evaluó la asociación entre el Puntaje de Riesgo TIMI (TRS) para NSTEMACS (US/NSTEMI) y posterior isquemia detectada en el monitoreo CECG.

Métodos

[0247] El estudio MERLIN-TIMI 36 aleatorizó 6560 pacientes con NSTEMACS al agente anti-isquémico ranolazina o placebo. El seguimiento clínico medio fue de aproximadamente 12 meses. A la aleatorización, se inició el monitoreo CECG de 3 derivaciones para una mediana de 6.9 días. La isquemia recurrente en CECG se definió como dep del ST > 1 mm que dura > 1 minuto. El TRS se calculó como la suma de 7 características que se presentan (edad > 65 años, > 3 factores de riesgo cardíaco, CAD documentada, angina severa reciente, desv ST > 5 mm, marcadores cardíacos elevados, uso de ASA previo) y se categorizaron como bajo (0-2), moderado (3-4), o alto (>4).

Resultados

[0248] Un total de 30.2% de los pacientes estaban en riesgo bajo (TRS 0-2), un 52.5% estaban en riesgo moderado TRS (3-4) y 17.3% estaban en riesgo alto (TRS 5-7). Se detectó isquemia en CECG en 1239/6355 (19.5%) pacientes con 633 (10.0%) que experimentan >2 episodios. Los pacientes con TRS mayor fueron más probables de experimentar cualquier episodio

isquémico (13.5% de TRS bajo v 19.1% de TRS moderado v 31.1% de TRS alto, $p < 0.001$) y >2 episodios (5.5% v 10.1% v 17.3%, $p < 0.001$). Entre pacientes que experimentaron isquemia, aquellos con TRS mayor tuvieron una duración total más larga de isquemia (66.5 v 102.3 v 115.5 min. $p < 0.001$). En categoría de riesgo TRS global y de cada una, la isquemia detectada en CECG estaba asociada con resultado CV peor (ver Figura 24).

Conclusiones

[0249] La isquemia recurrente detectada en el CECG fue más frecuente entre pacientes con riesgo clínico más alto determinado por el TRS. Incluso entre pacientes con un riesgo de línea de base similar por TRS, la isquemia recurrente posterior en CECG estaba asociada con resultados cardiovasculares a largo plazo peores.

EJEMPLO 14

La Ranolazina Reduce la Isquemia Detectada en ECG Continuo (Holter) en Pacientes con ACS sin Elevación del Segmento ST en el Ensayo MERLIN-TIMI 36

Antecedentes

[0250] La isquemia recurrente después de la admisión por ACS sin Elevación del segmento STE es común y está asociada con pobres resultados. En pacientes con CAD crónica, la ranolazina, un agente antianginal novedoso, mejora los síntomas y retrasos de tiempo hasta la depresión del ST durante las pruebas de esfuerzo. El monitoreo de ECG Continuo (CECG) es un marcador sensible de isquemia recurrente.

Métodos

[0251] En el ensayo MERLIN-TIMI 36 6560 pacientes admitidos con NSTEACS fueron aleatorizados a ranolazina o placebo. A la aleatorización, 6355 pacientes (99%) habían iniciado el monitoreo CECG de 3 derivaciones (duración mediana de 6.9 días). El punto final de CECG primario fue la tasa de dep del ST >1 mm desde la línea de base que dura > 1 minuto con rata cardíaca de aparición <100 bpm. También se realizaron análisis exploratorios usando dep del ST >0.5 mm.

Resultados

[0252] La ranolazina no redujo la tasa de punto final de CECG primario comparado con placebo (19.2 v 20.5%, RR 0.03, $p=0.18$) a través del registro del día 7 entero aunque si redujo eventos >72 horas después de la aleatorización (11.6 v 13.6%, RR 0.86, $p=0.02$). Al usar el umbral isquémico menor de 0.5 mm, sin embargo, la ranolazina si reduce eventos (22.9 v 25.1, RR 0.91, $p=0.039$). Este efecto fue consistente sin importar la HR a la aparición de la isquemia, pero la reducción pareció más destacada con HR elevada (ver Figura 25).

Conclusión

[0253] La Ranolazina, un agente anti-anginal novedoso, pareció reducir la tasa de isquemia detectada por CECG en pacientes con NSTEACS usando un punto de corte de ECG más sensible para isquemia, en particular varios días después de la aleatorización y episodios que empezaron con una HR aumentada. Esto sugiere que el efecto anti-anginal más grande de la ranolazina puede ser disminuir la isquemia "relacionada con la demanda".

EJEMPLO 15

Efecto de ranolazina sobre la taquicardia ventricular en pacientes con síndrome coronario agudo que se someten a intervención coronaria percutánea primaria en el Ensayo MERLIN-TIMI 36

Introducción:

[0254] La incidencia de taquiarritmias ventriculares después de intervención coronaria percutánea (PCI) es baja, pero ha sido asociada con resultados clínicos de empeoramiento. Determinamos el efecto de la ranolazina (RAN) sobre la incidencia de la taquicardia ventricular (VT) en pacientes hospitalizados con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (NSTE- ACS) que se sometieron a PCI en la primera semana de aleatorización.

Métodos:

[0255] El ensayo MERLIN-TMI 36 aleatorizó 6560 pacientes a RAN o placebo (PLA) estratificados de acuerdo a si se había planeado una estrategia médica invasiva temprana o conservadora. La dosis de RAN objetivo fue de 1000 mg bid y podía ser titulada descendentemente a discreción del investigador. El monitoreo Holter continuo se realizó por los primeros 7 días después de la aleatorización. Los pacientes (RAN=737, PLA=754) con al menos 2 hrs de datos Holter evaluables desde el inicio de la PCI o pacientes con al menos 1 hora de datos Holter evaluables si el Holter era reiniciado dentro de 1 hora desde el inicio de la PCI fueron incluidos en este análisis post-hoc. Se comparó la incidencia de episodios de VT no sostenidos (> 100 bpm que furan al menos 8 latidos pero < 30 seg) después de la PCI usando la prueba de Cochran-Mantel-Haenzel para asociación general, estratificada por intento de estrategia invasiva temprana.

Resultados:

[0256] Dentro de las 2 horas desde el inicio de la PCI, significativamente pocos pacientes tenían al menos 1 episodio de VT > 8 latidos con RAN comparado con PLA (1.1% vs 2.7%, p=0.026). La incidencia de muerte cardiovascular (CVD) y muerte cardíaca súbita (SCD) durante un seguimiento promedio de ~1 año también fue menor en RAN comparado con pacientes tratados con PLA (CVD: 0.9% vs 2.9%, p=0.006; SCD: 0.1% vs 1.2%, p=0.012). Se observaron tendencias similares para la incidencia de CVD y SCD dentro de los 30 días (CVD: RAN 0.5% vs. PLA 1.2%, p=0.18; SCD: RAN 0.1% vs. PLA 0.4%, p=0.33).

	PLA (n=754)	RAN (n=737)	valor p*
VT ≥ 8 latidos	20 (2.7%)	8 (1.1%)	0.026
CVD – cualquier momento	22 (2.9%)	7 (0.9%)	0.006
CVD – 30 días	9 (1.2%)	4 (0.5%)	0.18
SCD – cualquier momento	9 (1.2%)	1 (0.1%)	0.012
SCD – 30 días	3 (0.4%)	1 (0.1%)	0.33

*Cochran-Mantel-Haenzel

Conclusión:

[0257] En pacientes con NSTEMI-ACS que se someten a PCI, la RAN redujo significativamente la incidencia de VT > 8 latidos, CVD y SCD

REIVINDICACIONES

1. Un método para reducir arritmias asociadas con intervención coronaria en un paciente, el cual comprende administrar una composición farmacéutica que comprende ranolazina antes de la intervención coronaria.
2. El método de la Reivindicación 1, en donde la ranolazina es administrada como una formulación intravenosa.
3. El método de la Reivindicación 1, en donde dicha intervención coronaria es intervención coronaria percutánea.
4. El método de la Reivindicación 3, en donde dicha intervención coronaria percutánea se selecciona del grupo que consiste de angioplastia coronaria transluminal percutánea, implantación de stents, marcapasos, válvulas, otros dispositivos coronarios, y cirugía de injerto de bypass de arteria coronaria.
5. El método de la Reivindicación 2, en donde la administración intravenosa de ranolazina es continuada por al menos aproximadamente 2 horas después de la terminación de la intervención.
6. El método de la Reivindicación 2, en donde al paciente se le administra una solución IV de ranolazina que comprende de aproximadamente 1.5 a aproximadamente 3.0 mg de ranolazina por mililitro de solución.
7. El método de la Reivindicación 1, en donde la ranolazina es administrada como una forma de dosificación oral.
8. El método de la Reivindicación 7, en donde la ranolazina es administrada como una formulación de liberación sostenida.

9. El método de la Reivindicación 7, en donde la ranolazina es administrada como una formulación de liberación inmediata.
10. El método de la Reivindicación 7, en donde la ranolazina es administrada en una formulación que tiene aspectos tanto de liberación inmediata como de liberación sostenida.
11. El método de la Reivindicación 8, en donde la formulación de liberación sostenida provee un nivel en plasma de ranolazina entre 550 y 7500 ng base/ml durante un período de 24 horas.
12. El método de la Reivindicación 1, en donde la ranolazina está en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.
13. El método de la Reivindicación 12, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es la sal clorhidrato.
14. El método de la Reivindicación 1, en donde la ranolazina está en la forma de la base libre.

1/25

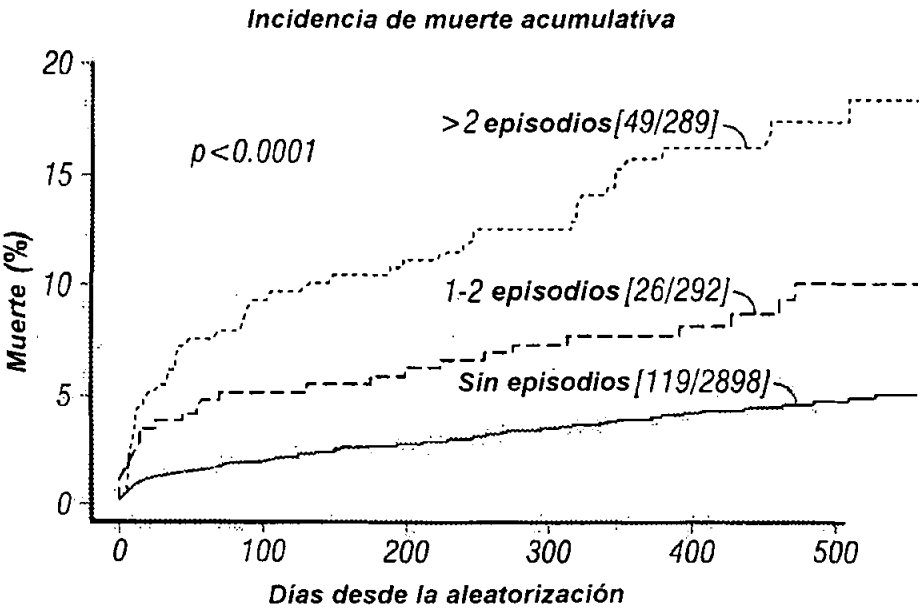


FIG. 1

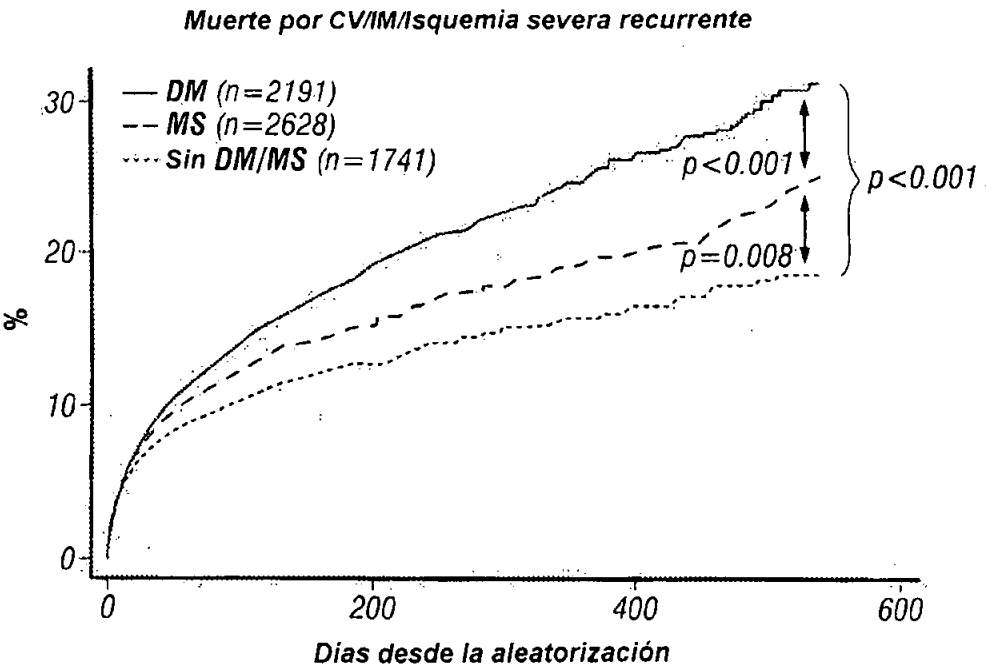


FIG. 2

2/25

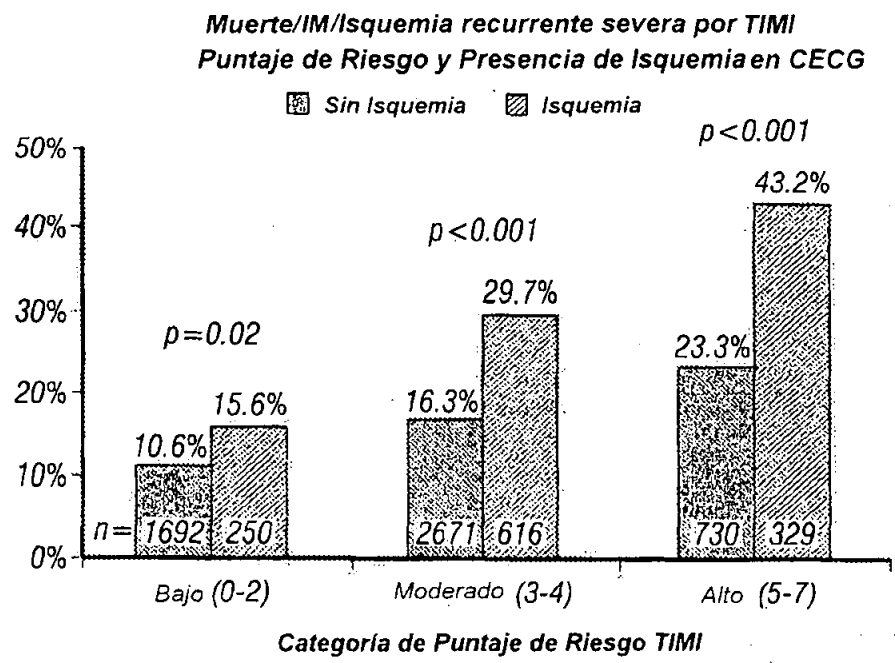


FIG. 3

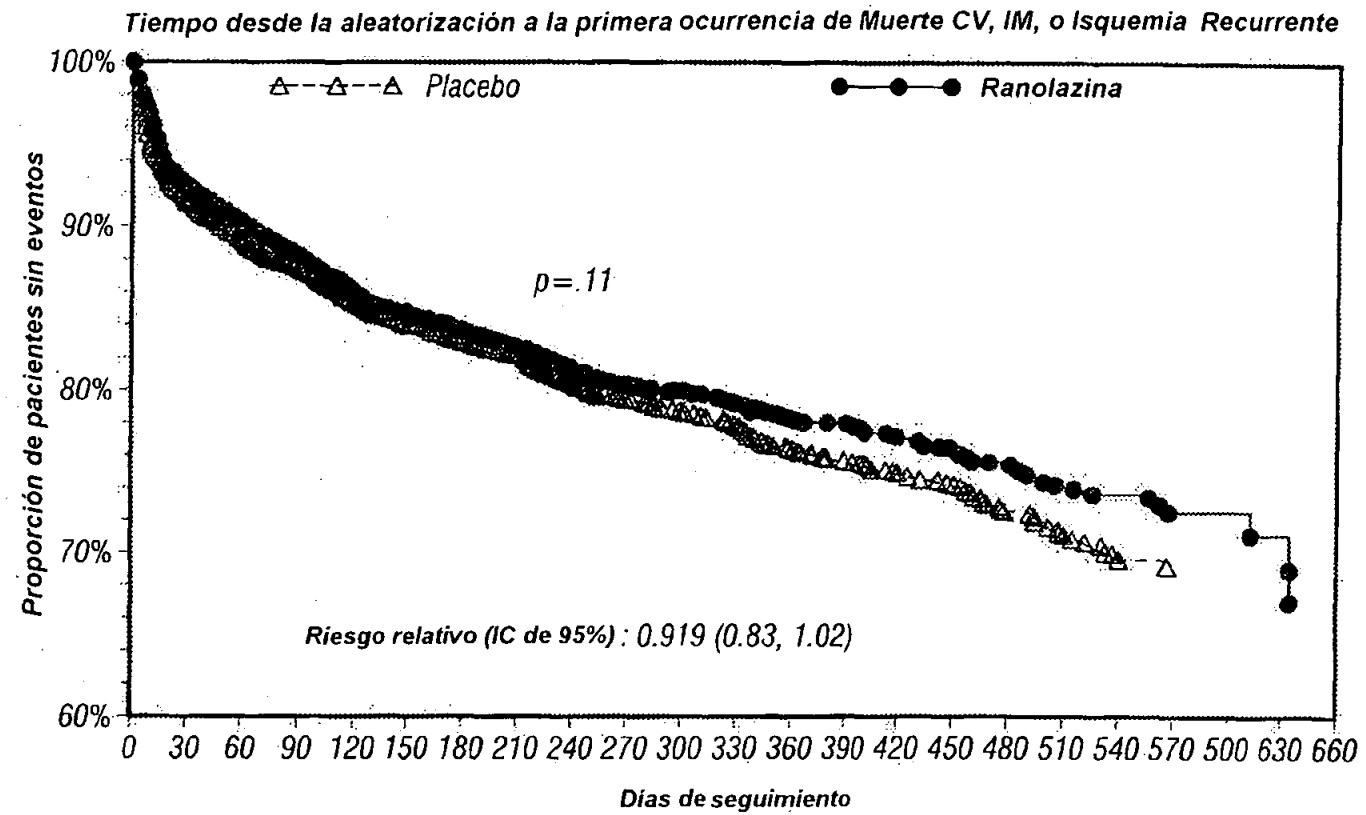


FIG. 4

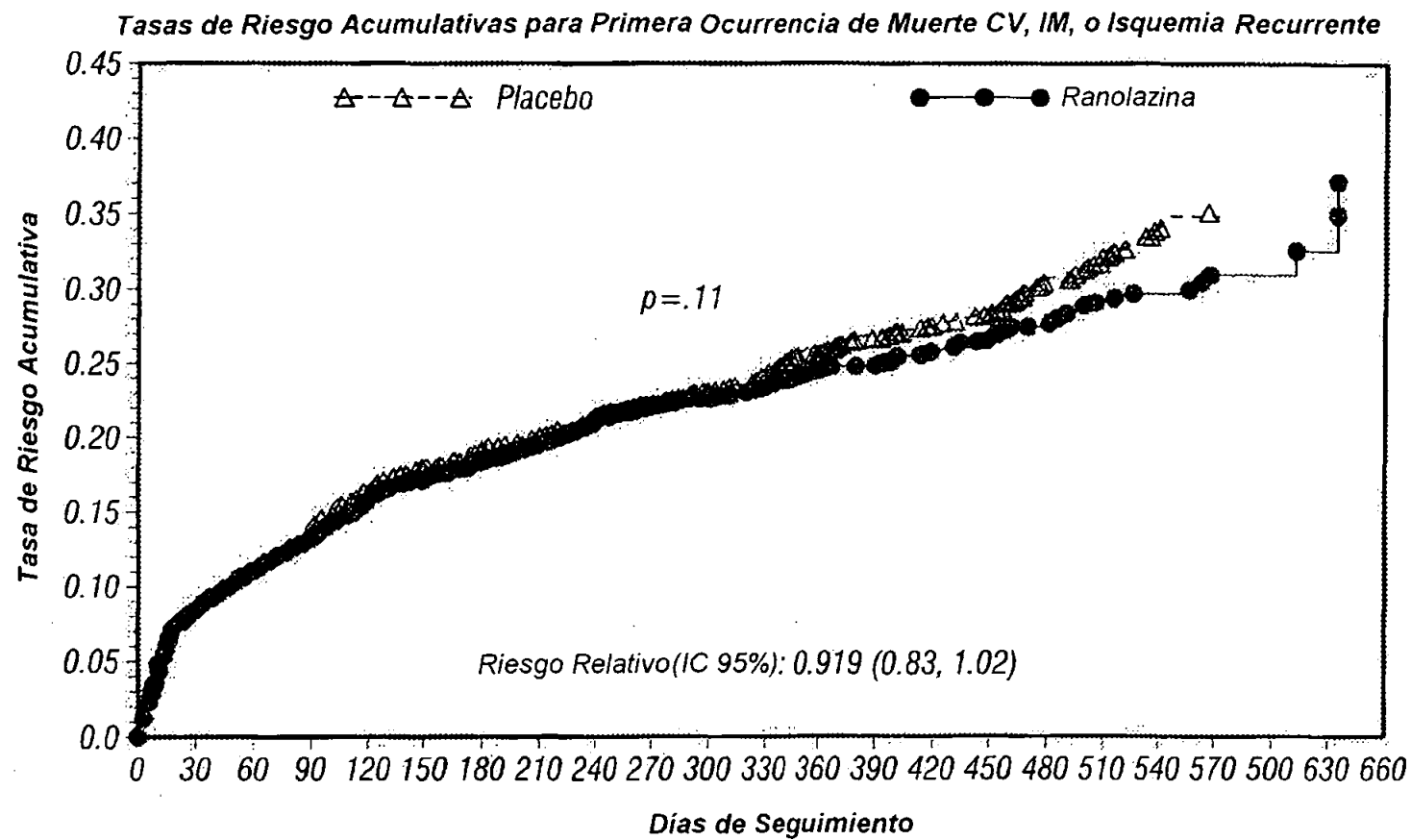


FIG. 5

4/25

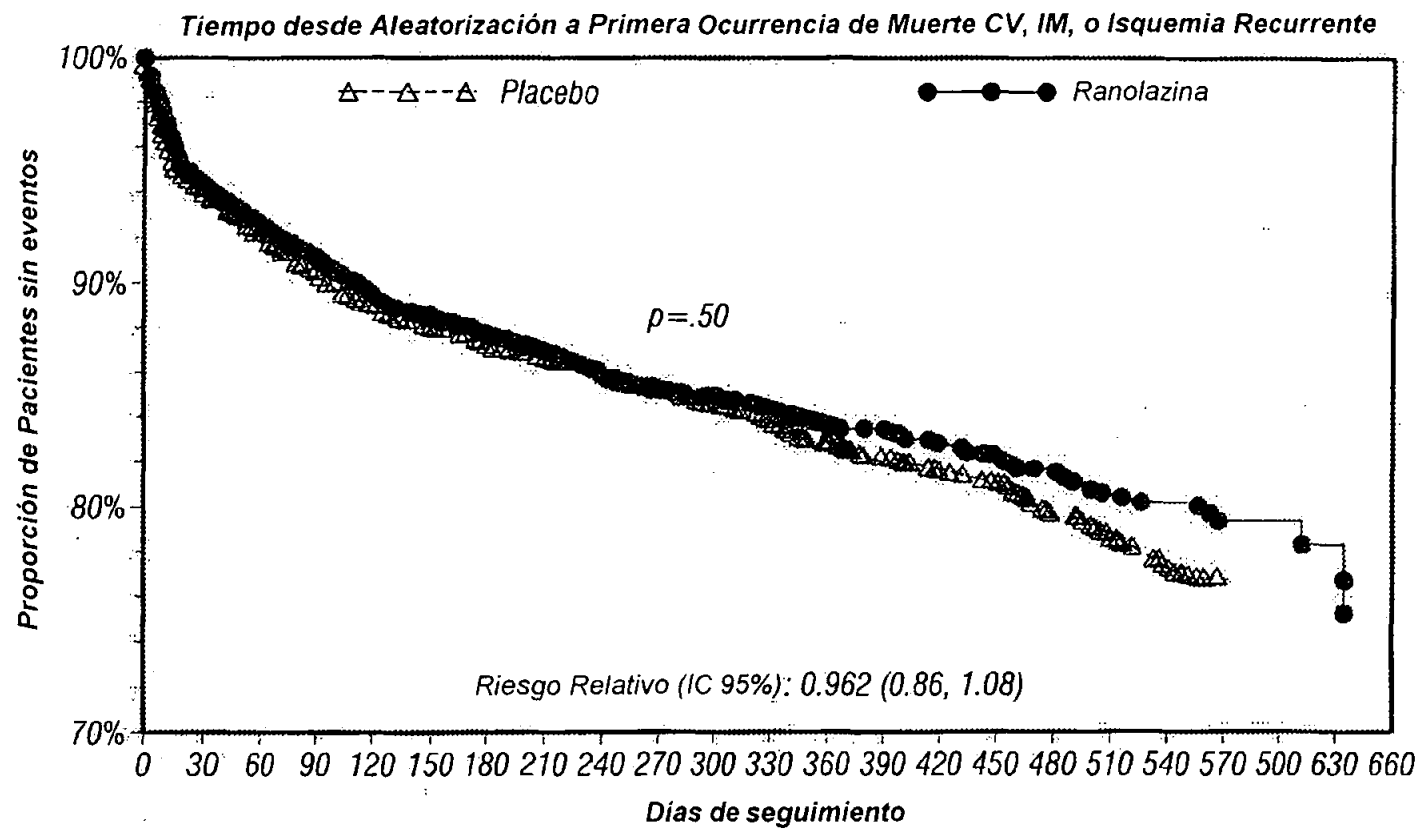


FIG. 6

5/25

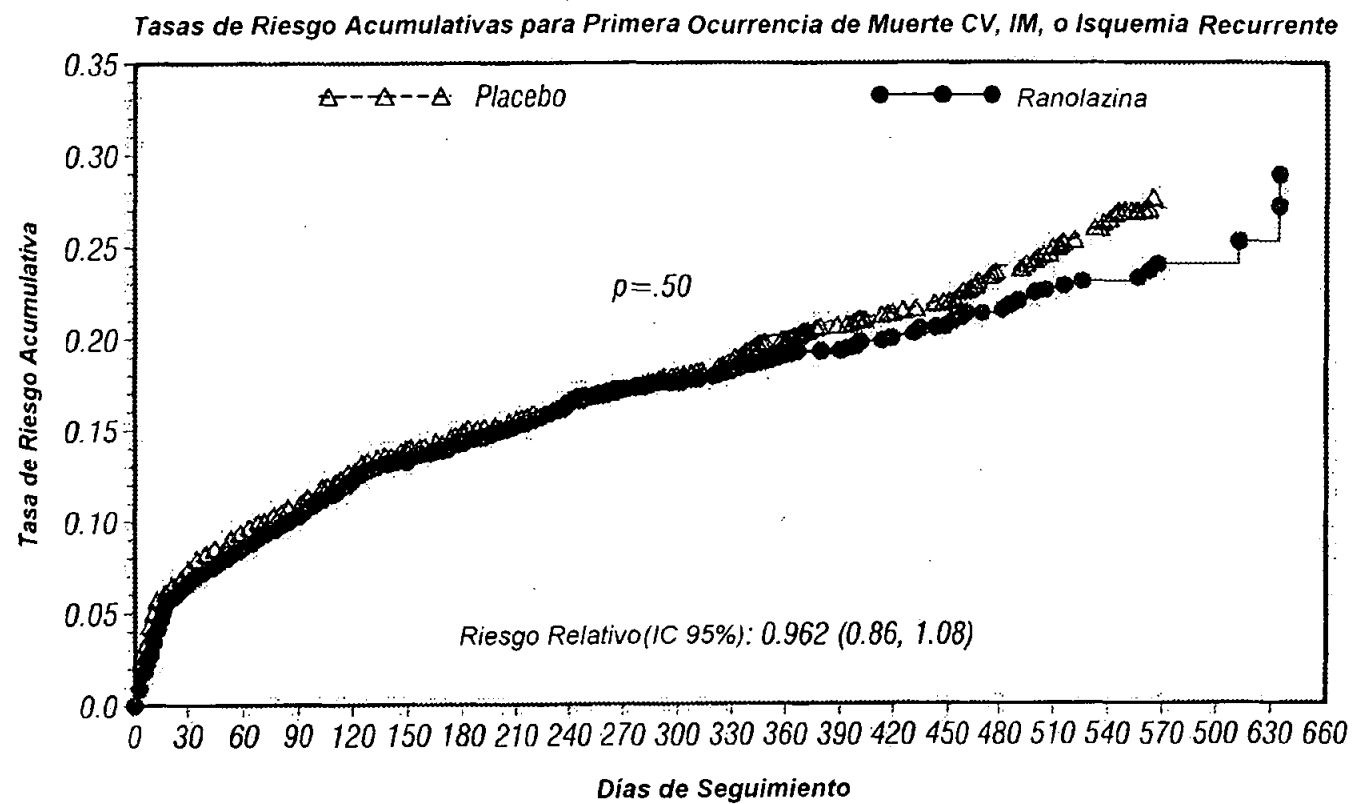


FIG. 7

6/25

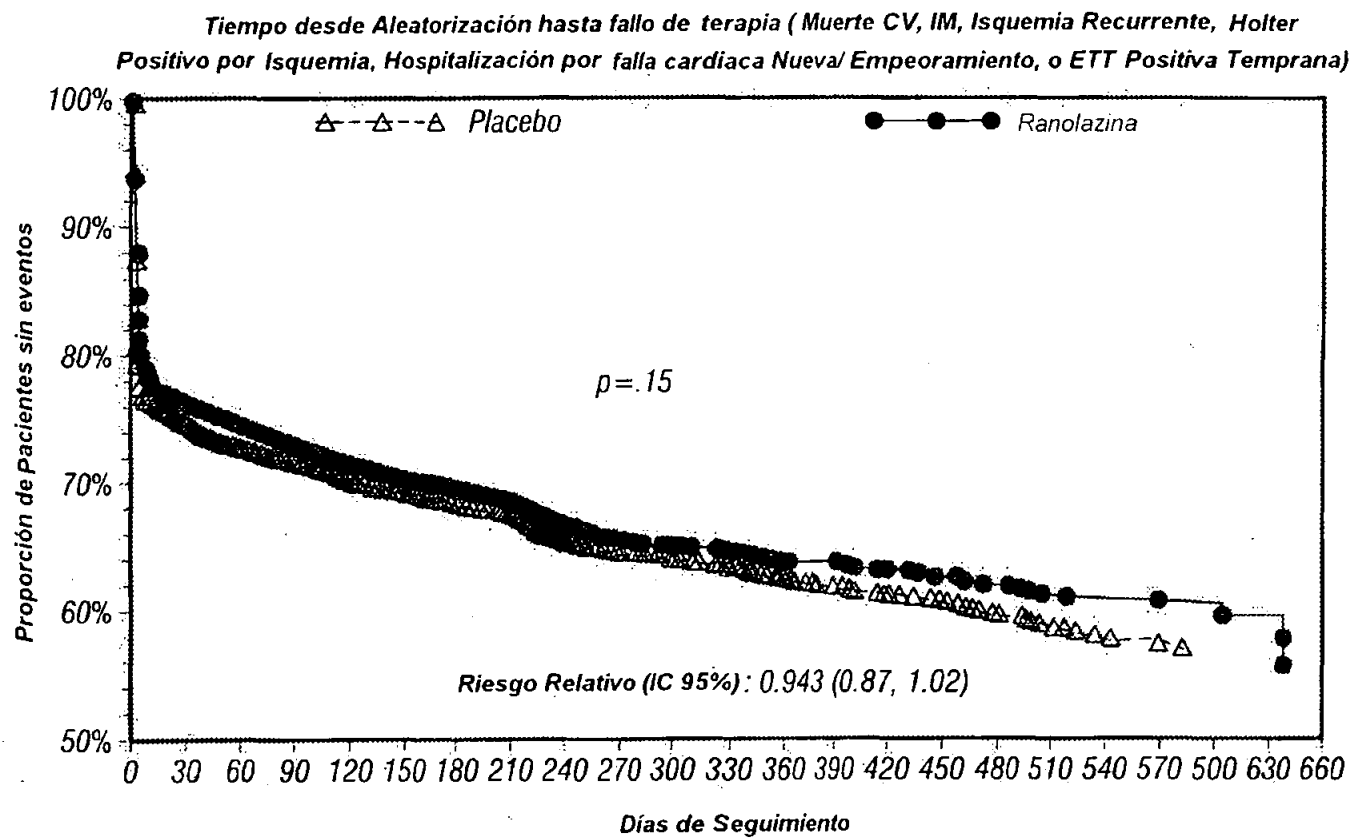


FIG. 8

7/25

742

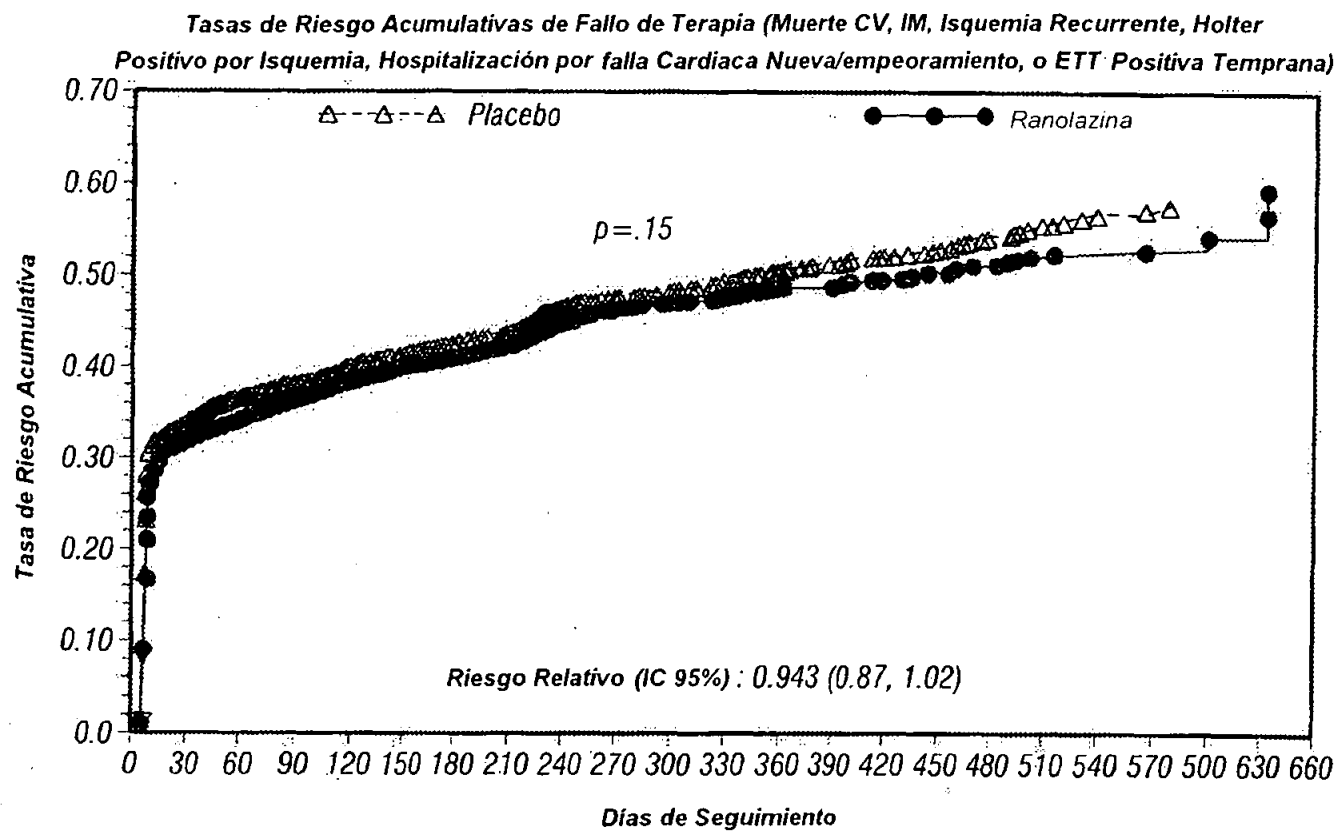
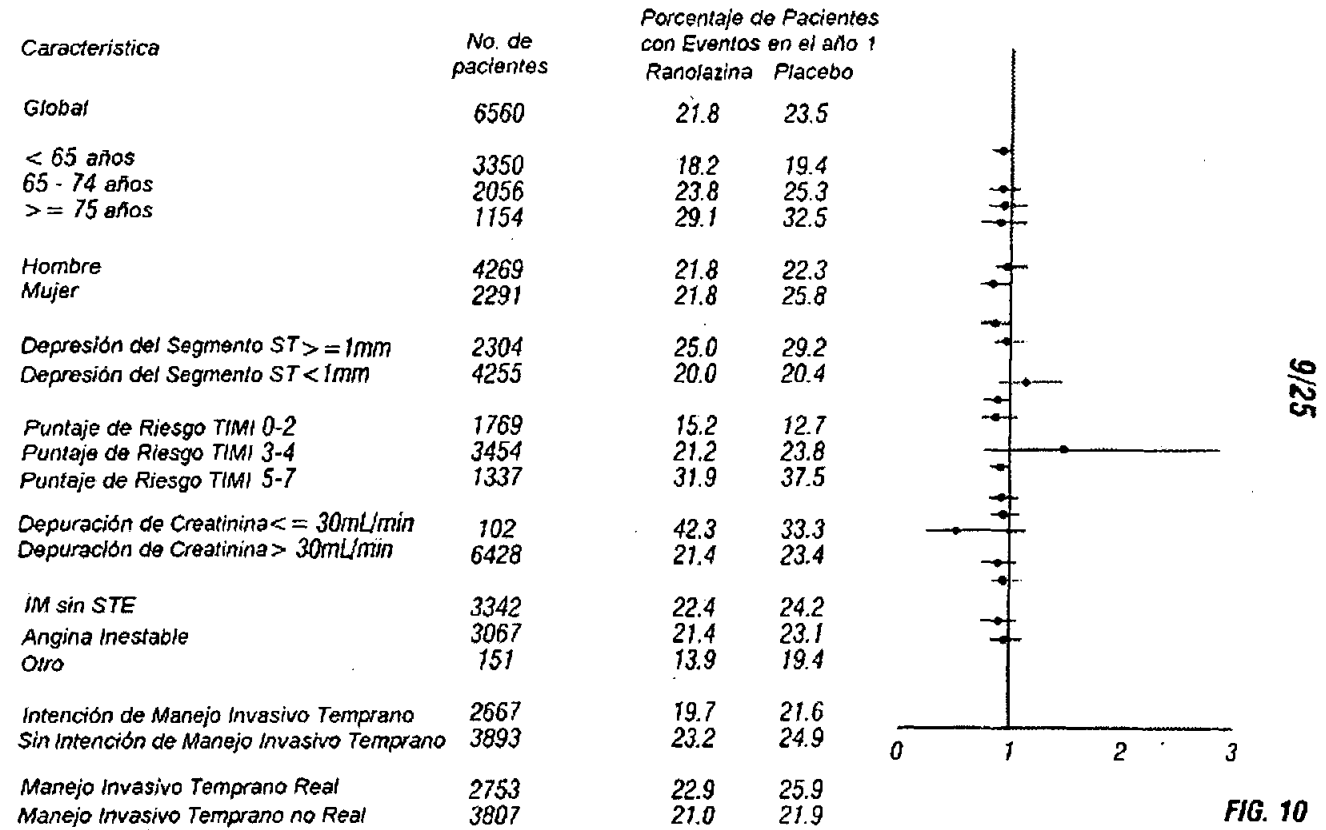


FIG. 9

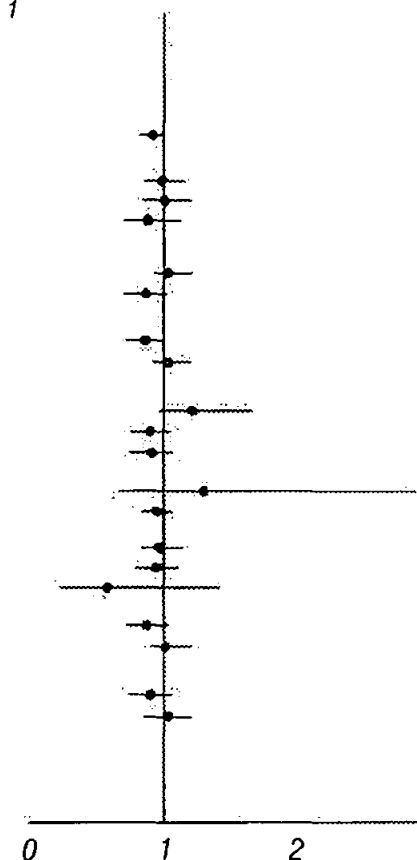
8/25

Riesgo Relativo de Muerte CV, IM o Isquemia Recurrente por subgrupo



Riesgo Relativo de Muerte CV, IM o Isquemia Recurrente por subgrupo

Característica	No. de pacientes	Porcentaje de Pacientes con evento en el año 1	
		Ranolazina	Placebo
Global	6560	18.7	19.2
< 65 años	3350	15.1	14.7
65 - 74 años	2056	20.6	20.9
>= 75 años	1154	26.6	29.1
Hombre	4269	18.7	18.1
Mujer	2291	18.8	21.1
Depresión del segmento ST >= 1mm	2304	21.9	25.1
Depresión del segmento ST < 1mm	4255	17.0	16.0
Puntaje de Riesgo TIMI 0-2	1769	12.5	9.2
Puntaje de Riesgo TIMI 3-4	3454	18.1	19.1
Puntaje de Riesgo TIMI 5-7	1337	28.6	32.8
Depuración de Creatinina <= 30mL/min	102	38.3	13.3
Depuración de Creatinina > 30mL/min	6428	18.4	19.0
IM sin STE	3342	20.0	20.0
Angina Inestable	3067	17.6	18.6
Otro	151	11.9	13.5
Intención de Manejo Invasivo Temprano	2667	17.3	18.8
Sin Intención de Manejo Invasivo Temprano	3893	19.7	19.5
Manejo Invasivo Temprano Real	2753	20.0	22.4
Manejo Invasivo Temprano no Real	3807	17.8	16.9

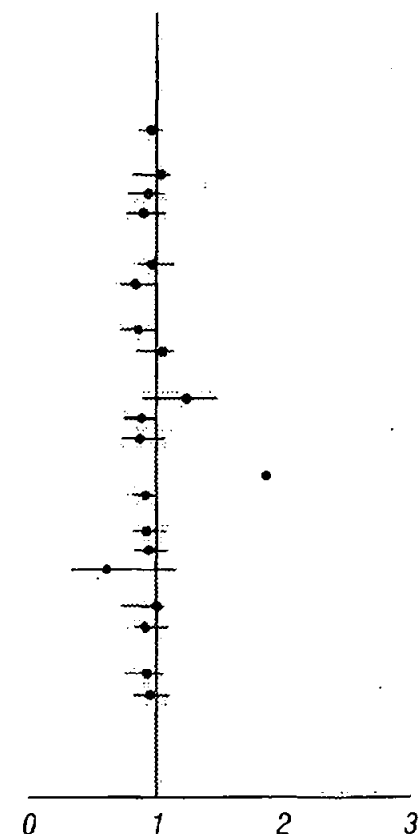


10/25

FIG. 11

Riesgos Relativos de Fallo de Terapia por Subgrupo

Característica	No. de pacientes	Porcentaje de Pacientes con evento en el año 1	
		Ranolazina	Placebo
Global	6560	36.8	38.3
< 65 años	3350	32.1	30.8
65 - 74 años	2056	39.7	42.8
>= 75 años	1154	46.0	51.6
Hombre	4269	36.3	36.1
Mujer	2291	37.8	42.1
Depresión del segmento ST >= 1mm	2304	48.0	53.4
Depresión del segmento ST < 1mm	4255	30.9	30.0
Puntaje de Riesgo TIMI 0-2	1769	28.3	23.2
Puntaje de Riesgo TIMI 3-4	3454	35.6	38.8
Puntaje de Riesgo TIMI 5-7	1337	51.3	57.0
Depuración de Creatinina <= 30mL/min	102	69.2	44.6
Depuración de Creatinina > 30mL/min	6428	36.3	38.2
IM sin STE	3342	37.8	38.7
Angina Inestable	3067	36.5	38.5
Otro	151	18.9	27.4
Intención de Manejo Invasivo Temprano	2667	34.3	33.9
Sin Intención de Manejo Invasivo Temprano	3893	38.5	41.3
Manejo Invasivo Temprano Real	2753	38.8	40.2
Manejo Invasivo Temprano no Real	3807	35.4	36.9



11/25

FIG. 12

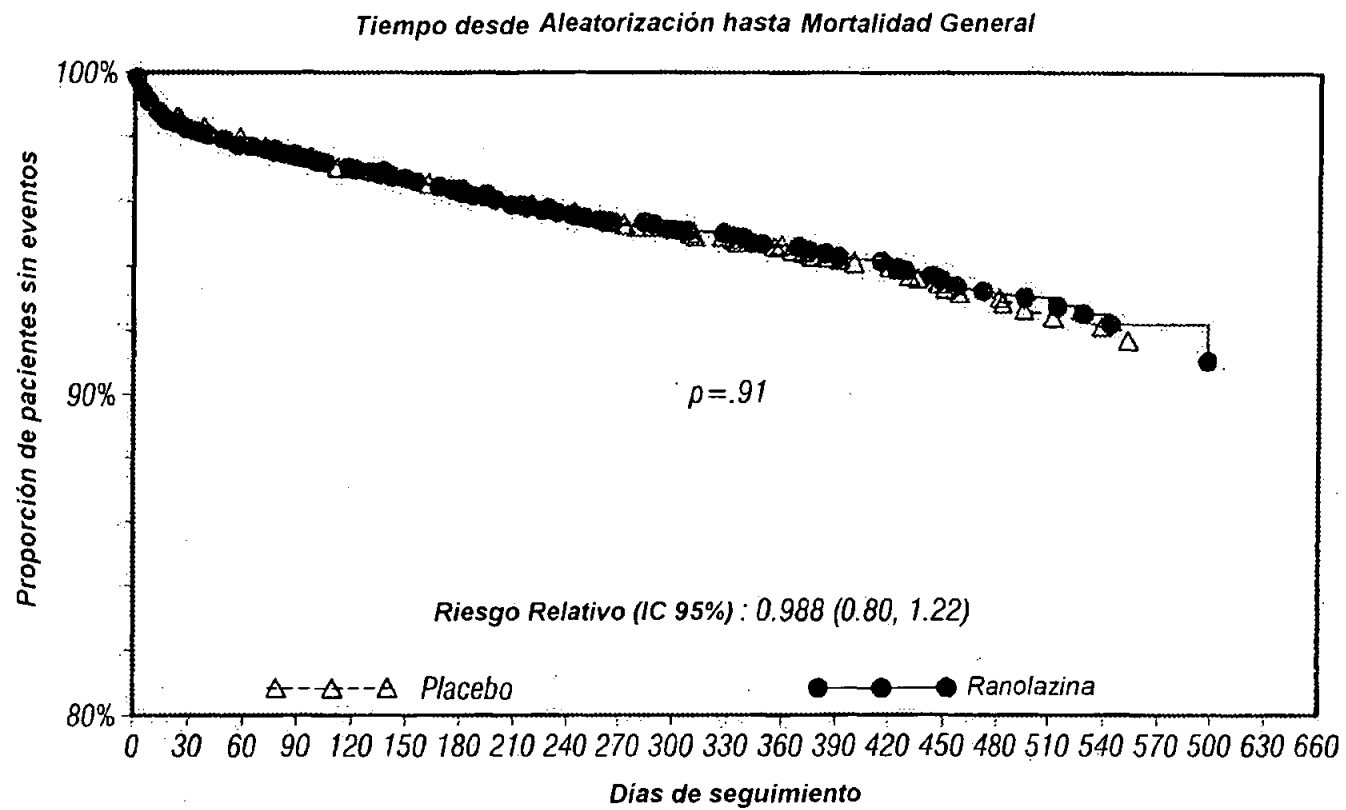


FIG. 13

12/25

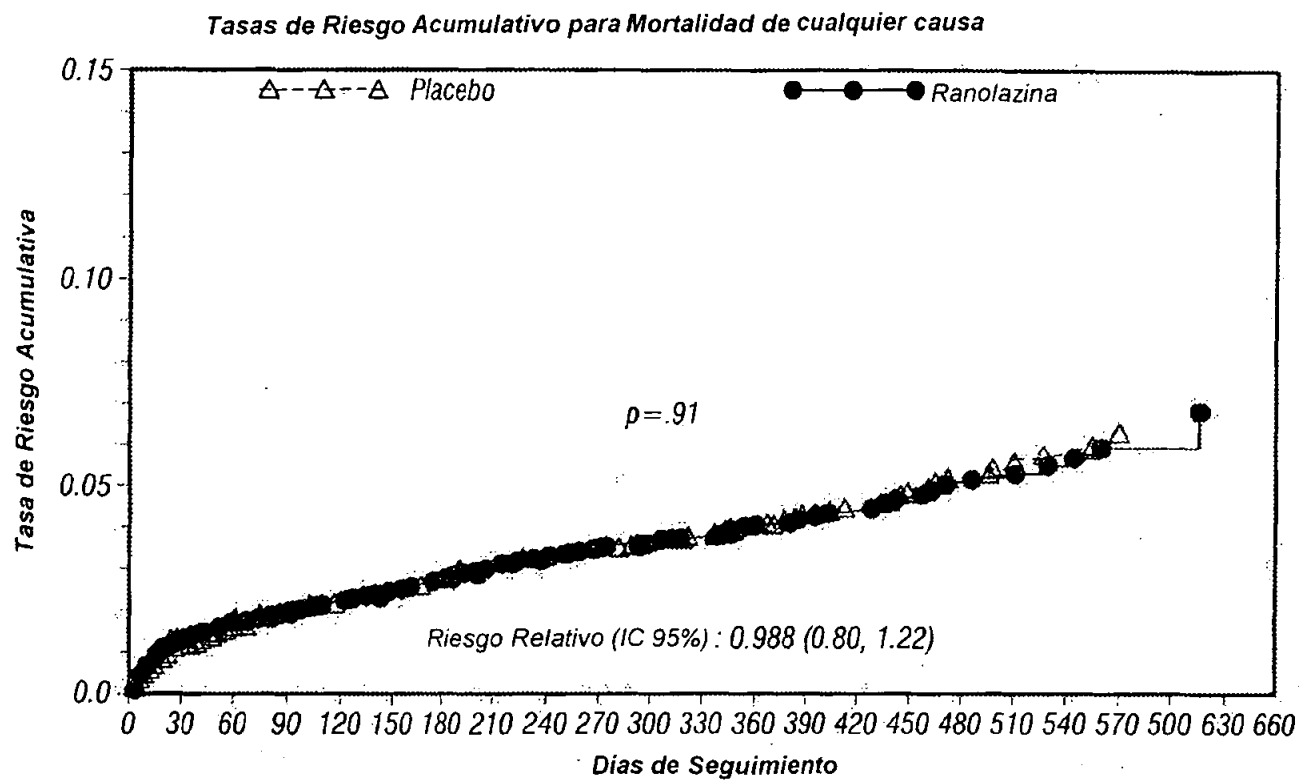


FIG. 14

**MERLIN- TIMI 36: Cambio de la línea Basal de HbA1C(%)
En el Tiempo (Seguridad - Todos los Pacientes Dosificados)**

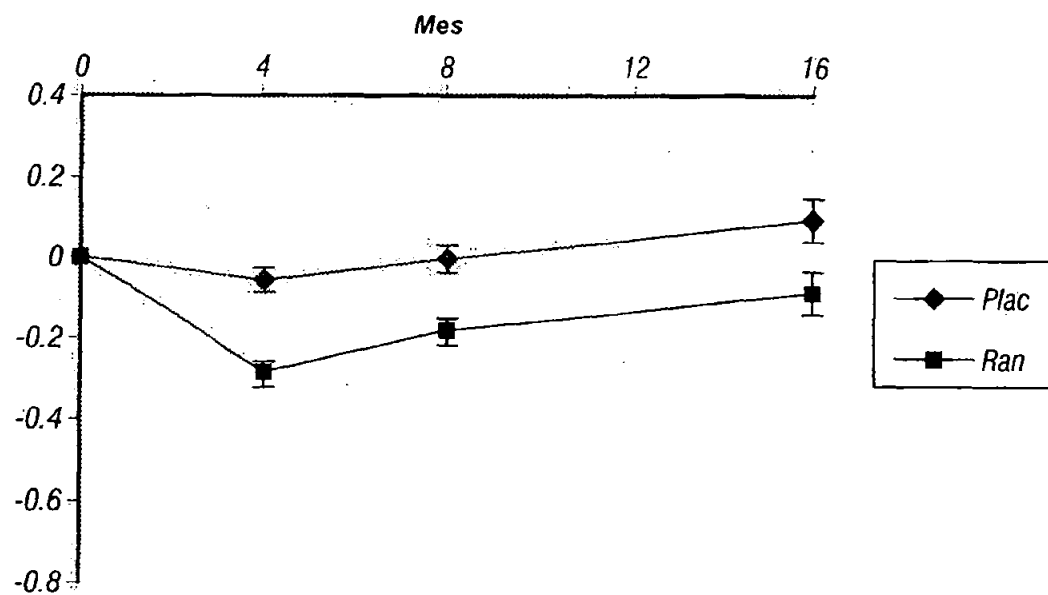


FIG. 15

14/25

MERLIN - TIMI 36: Cambio de la Línea Basal de HbA1C(%) en Estado de Diabetes a la inscripción (seguridad - Todos los Pacientes Dosificados)

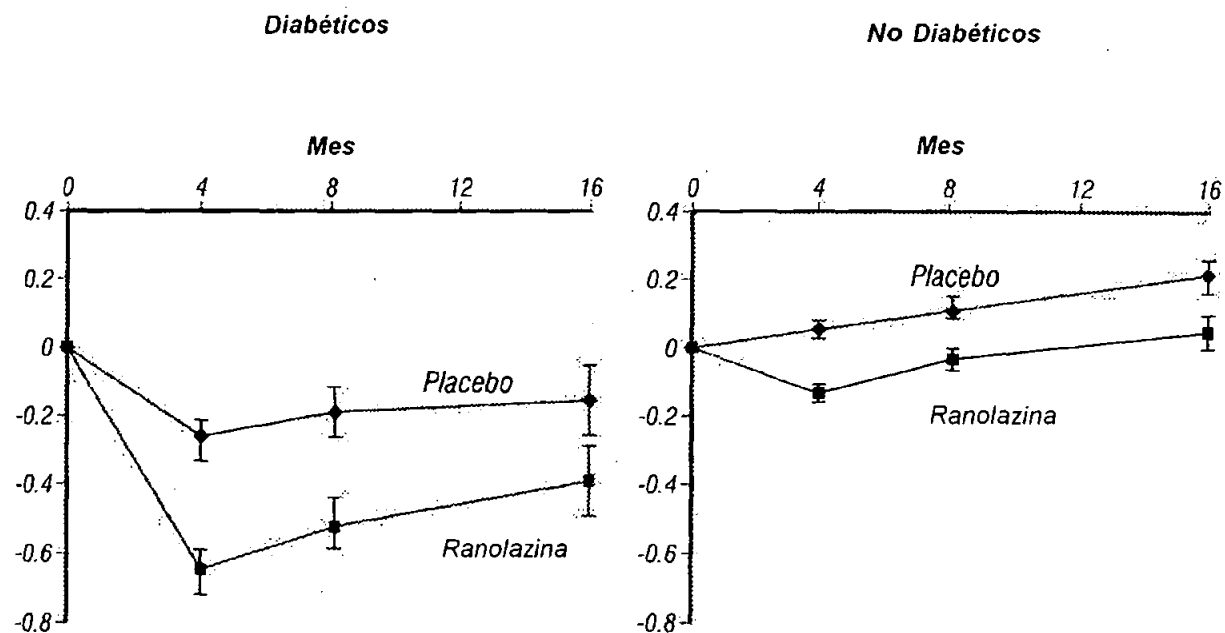
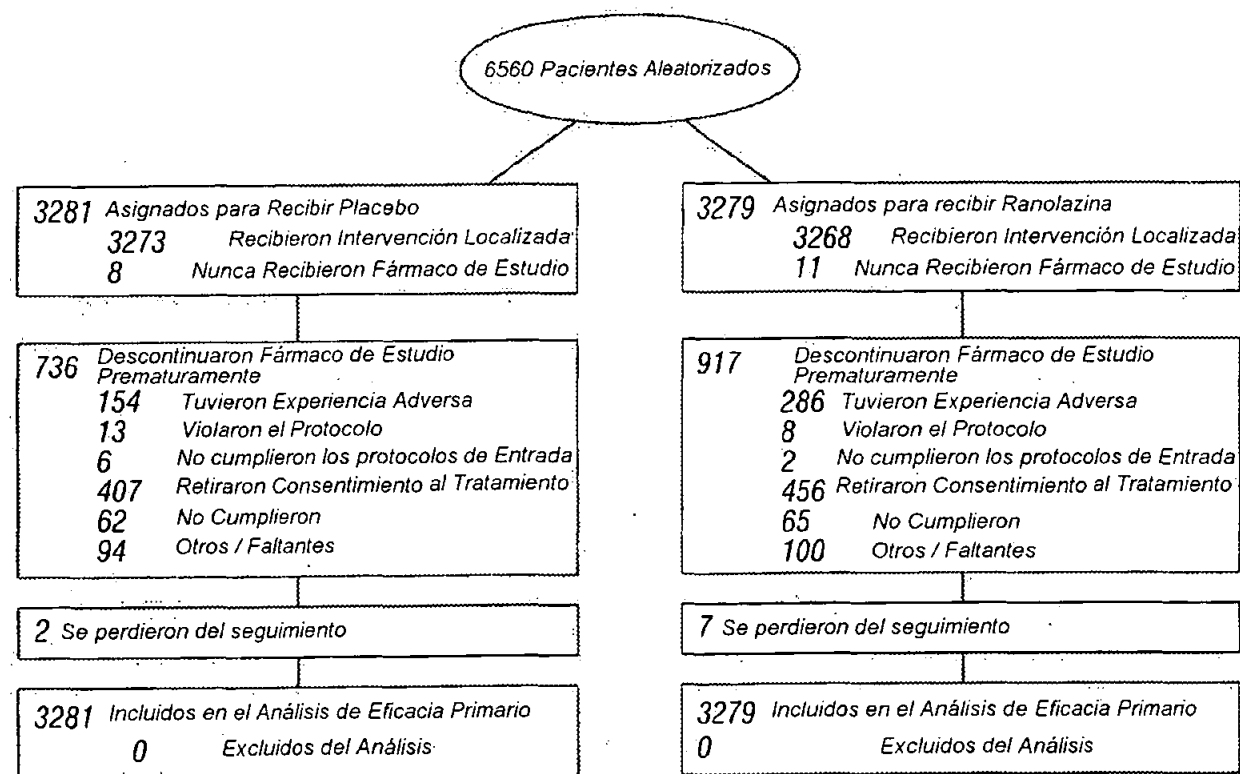


FIG. 16

15/25

MSO



16/25

FIG. 17

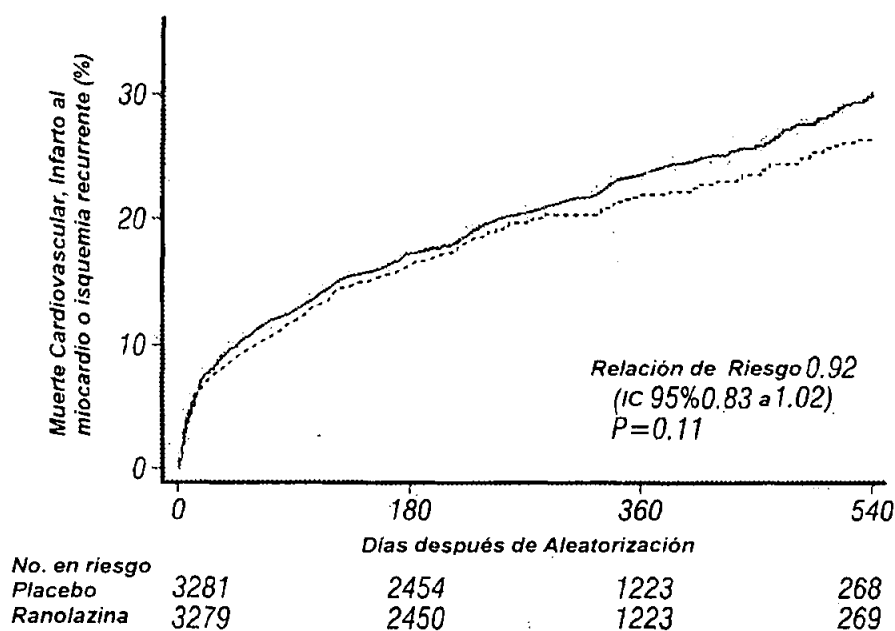


FIG. 18A

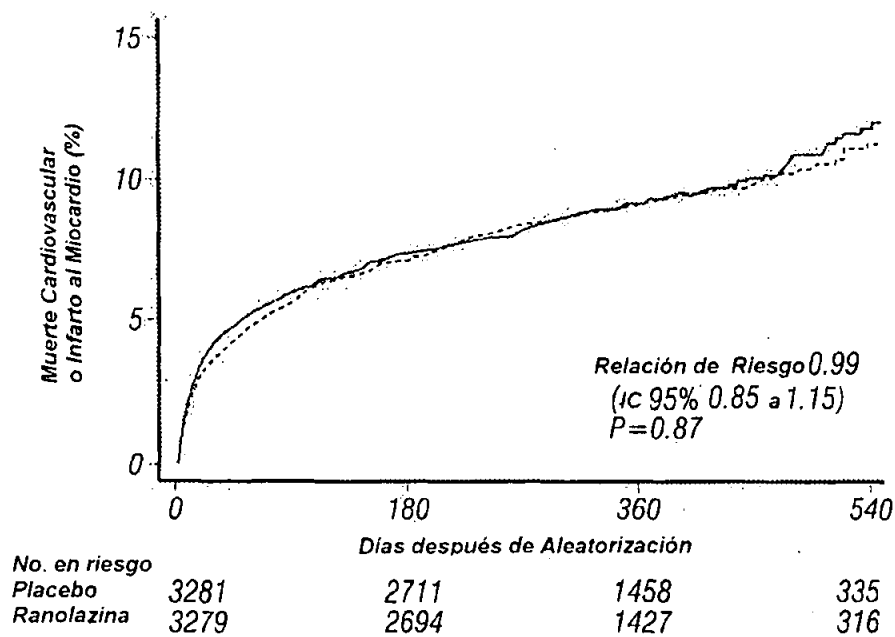


FIG. 18B

18/25

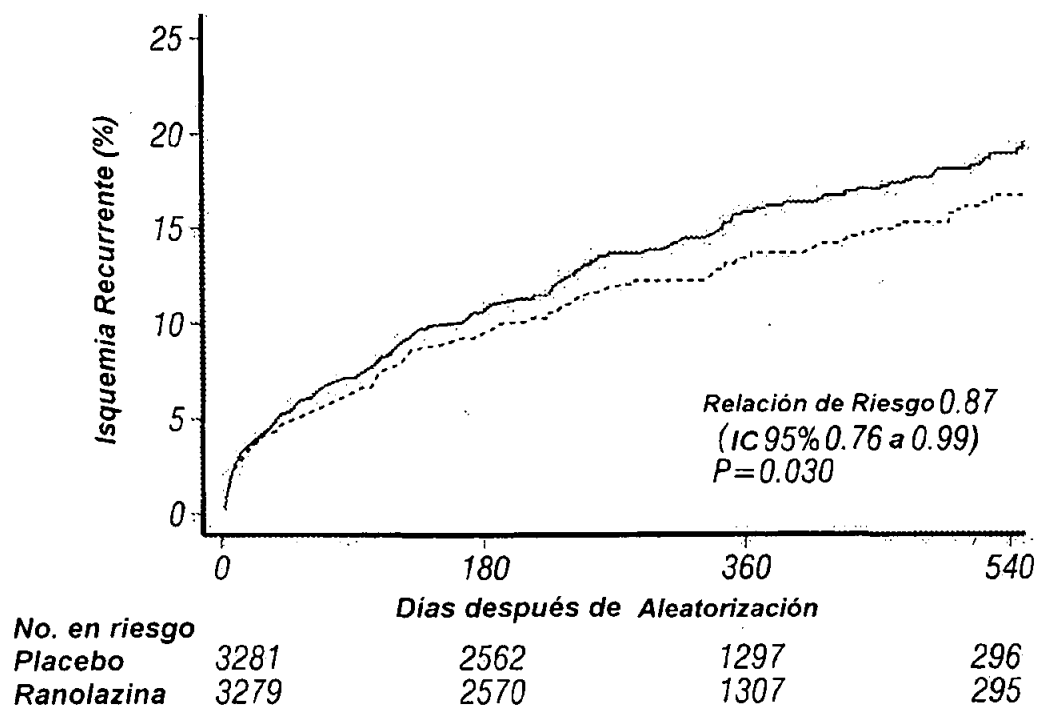


FIG. 18C

19/25

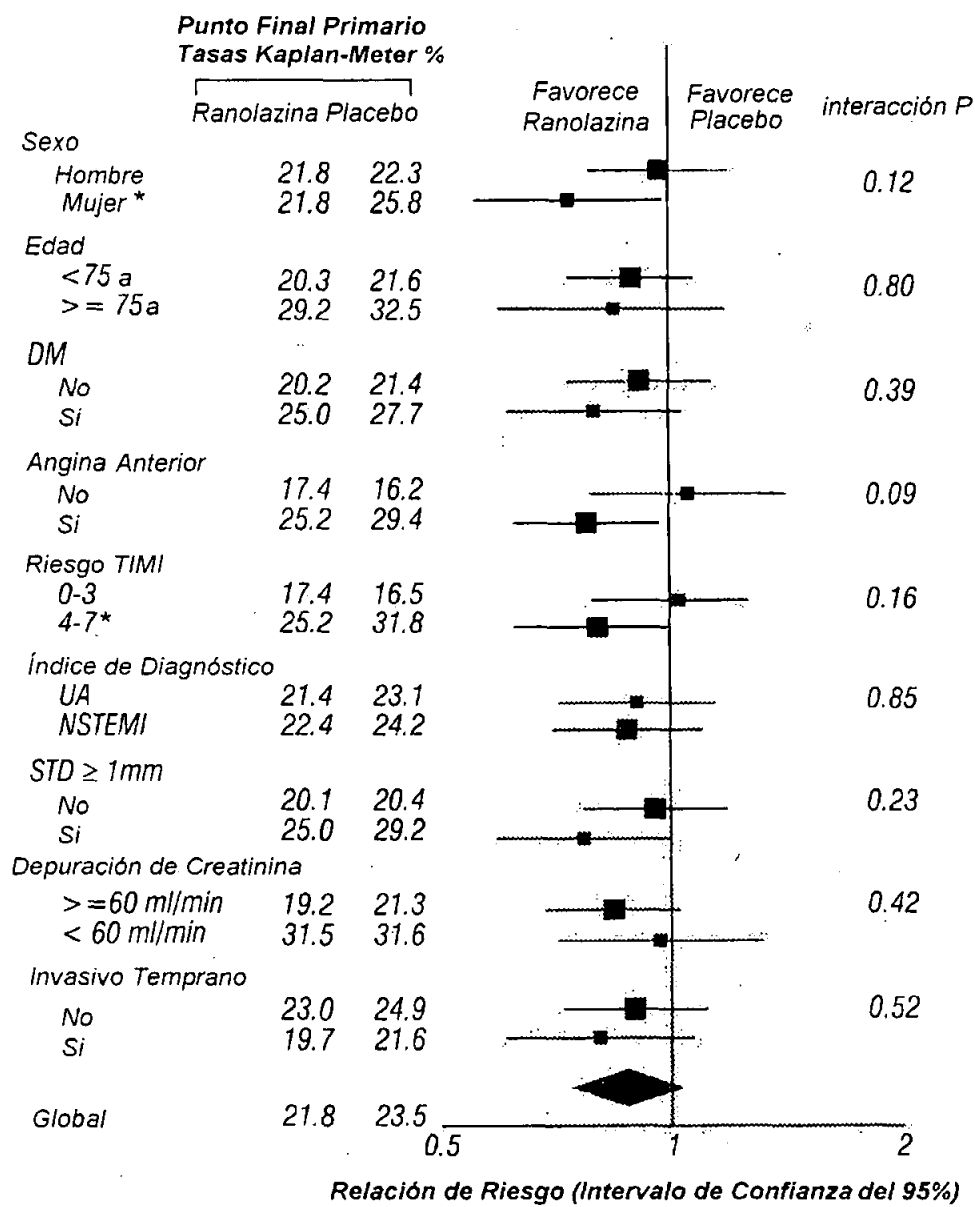


FIG. 19

784

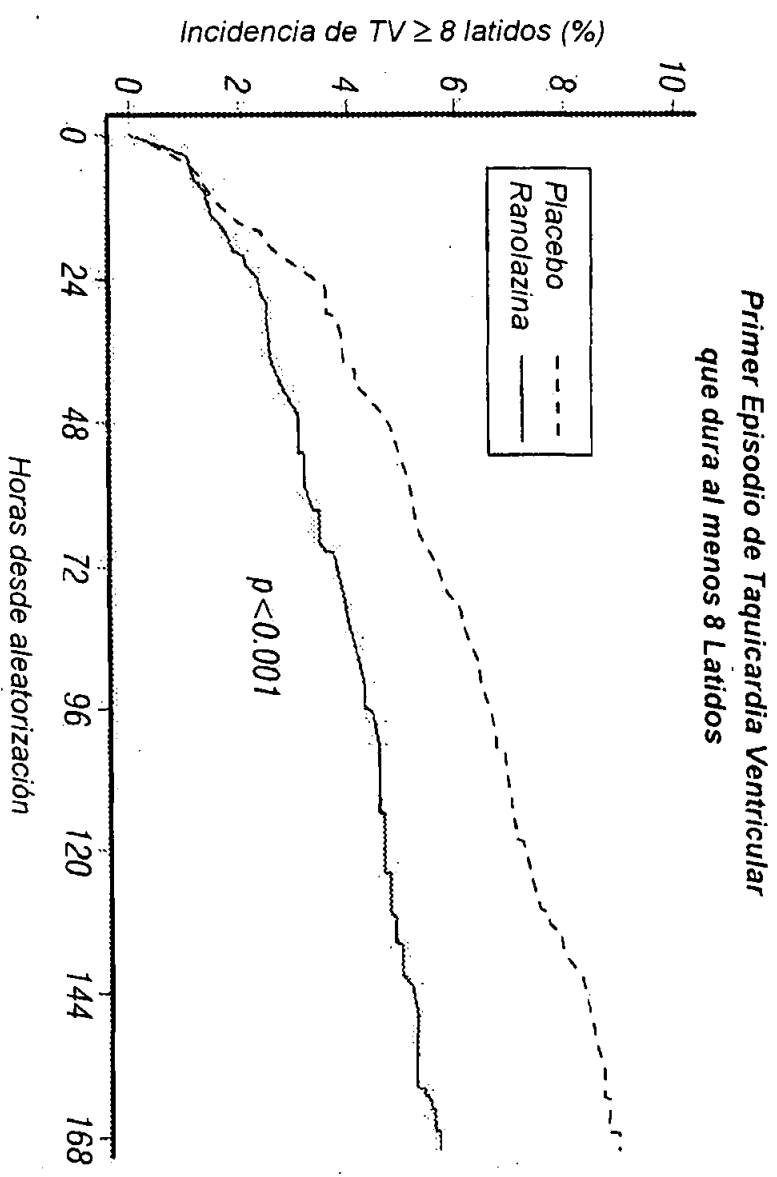


FIG. 20

20/25

Cambio de HbA1c (%)

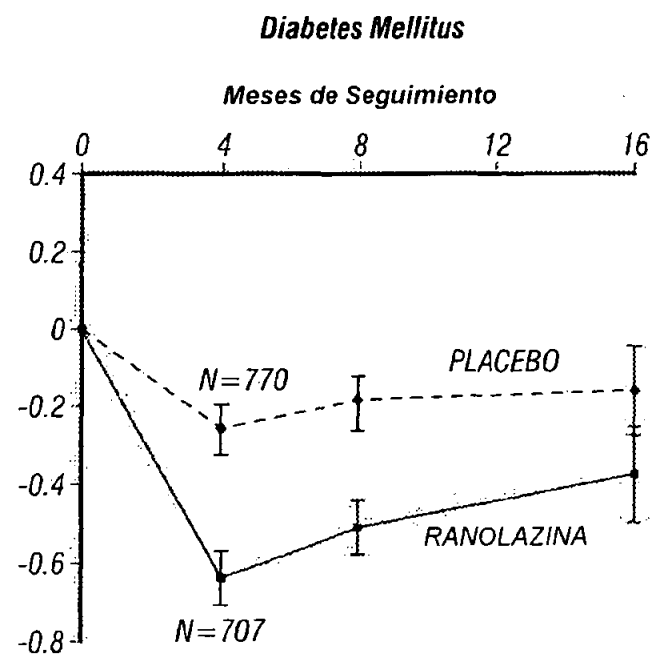


FIG. 21A

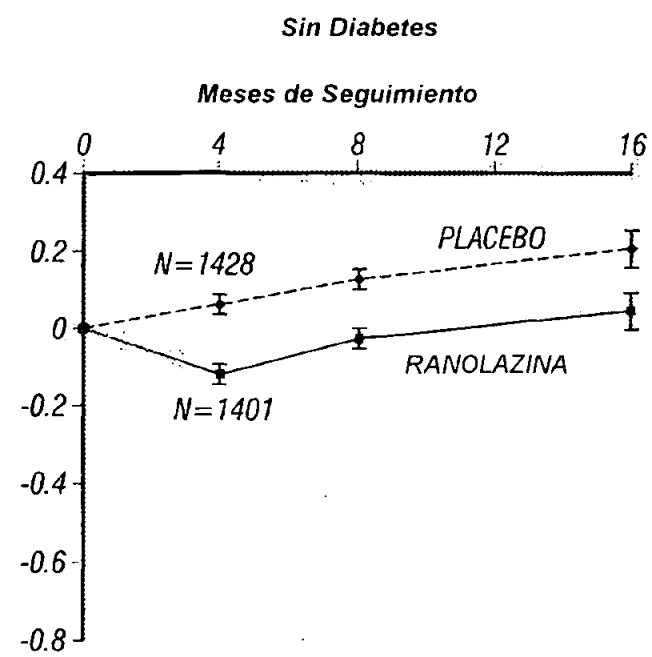


FIG. 21B

21/25

22/25

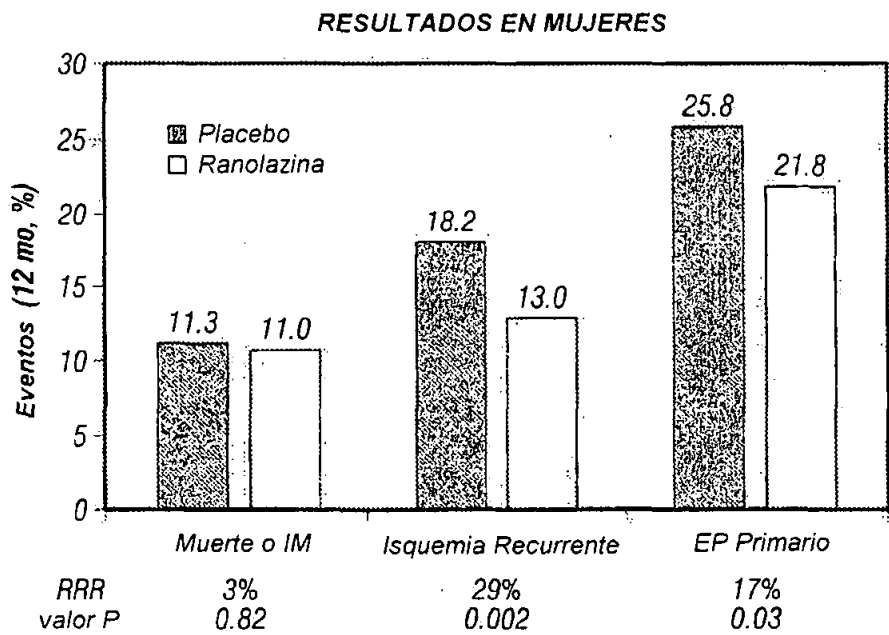
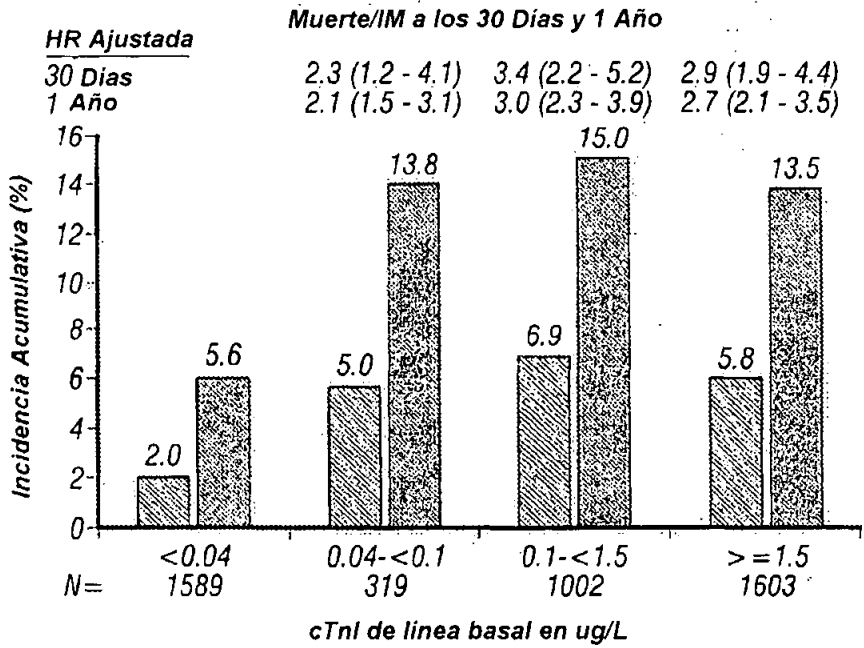
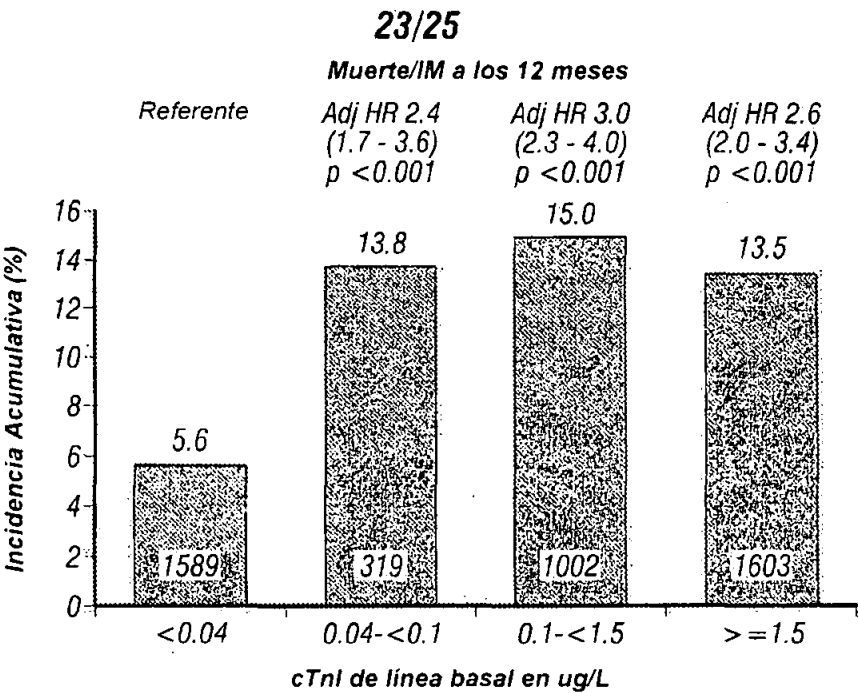


FIG. 22

187



18

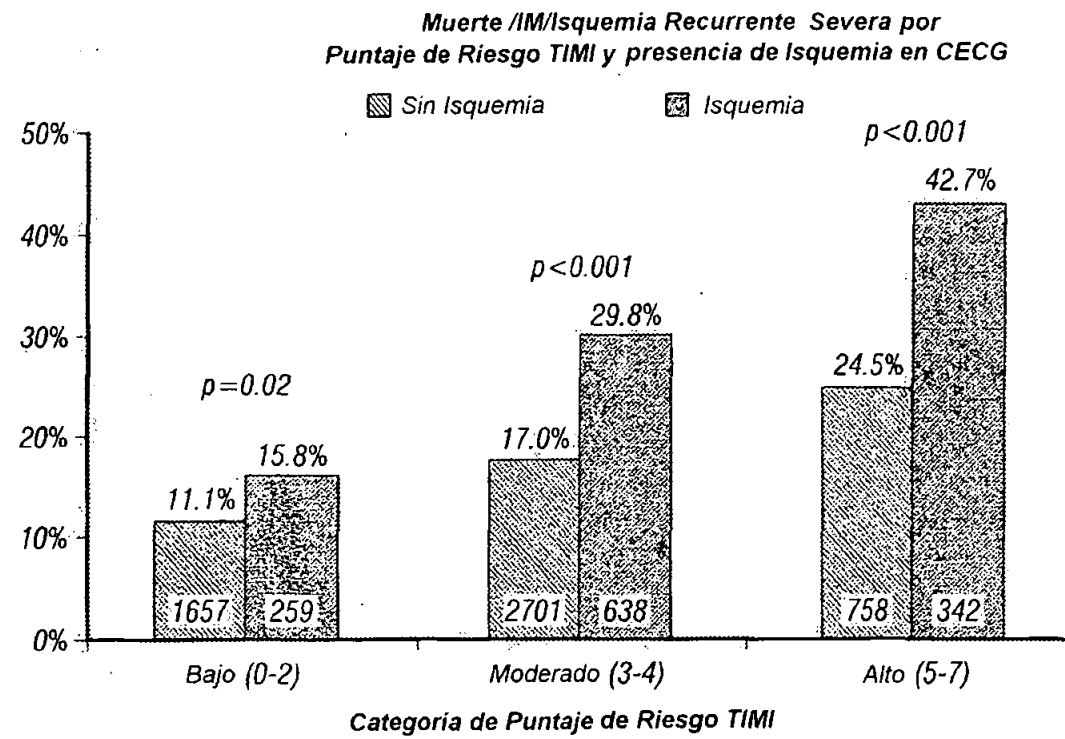


FIG. 24

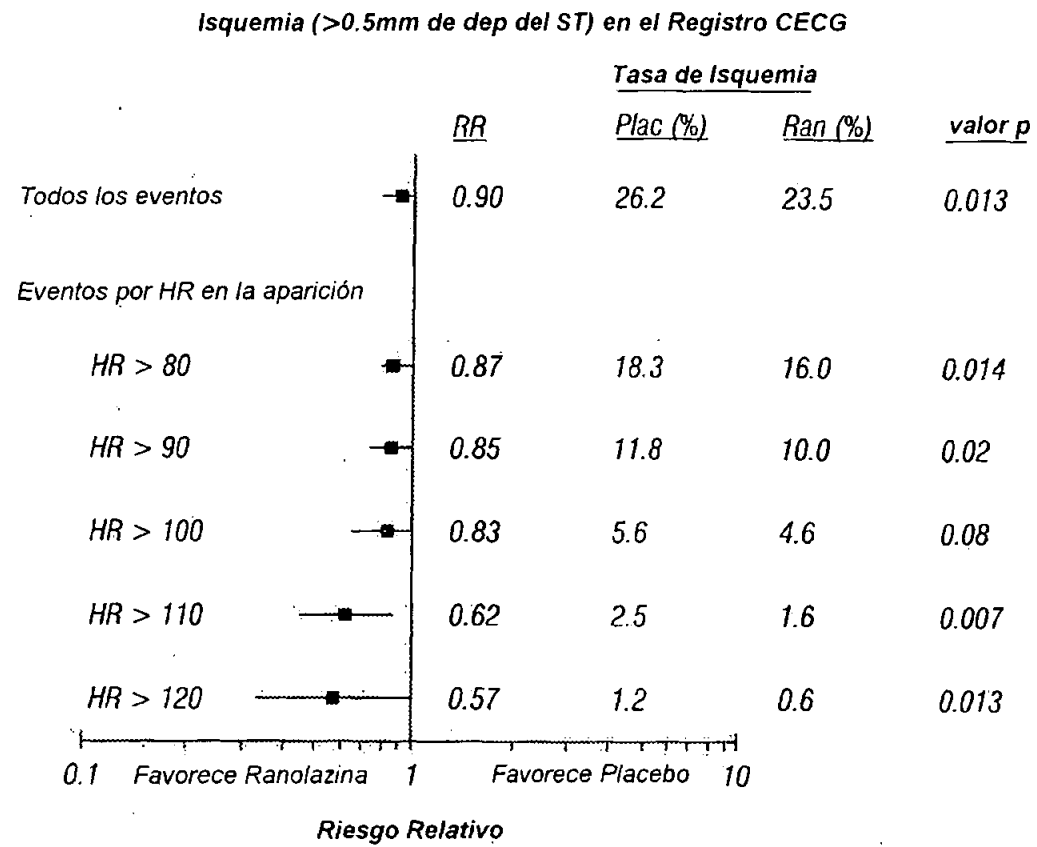


FIG. 25

25/25

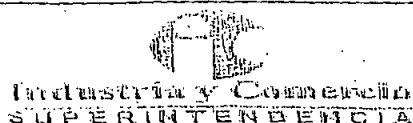
760

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-098708- -00000-0000

Fecha: 2010-08-11 17:02:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11: PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 180



LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patenté.
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Descripción de la invención
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT (1)
 - ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen) (40)
 - ☒ Dibujos de ser estos pertinentes (136)
 - ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento) (2)
- Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño Industrial
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
GILEAD SCIENCES, INC.

REFERENCIA	Radicación No.	10 098708
	Solicitud internacional	PCT/US2009/033950
	Fecha inicio fase nacional	13/09/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	Nº 13104

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Debe aclarar el nombre del solicitante, por cuanto la publicación internacional difiere del petitorio presentado en fase nacional.
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Continúa en la página siguiente...



Continuación radicado No: 10 098708


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 08 OCT. 2010
adpa11



Bogotá D.C.,
2020

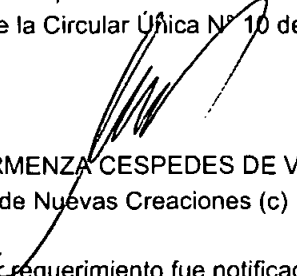
Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
GILEAD SCIENCES, INC.

REFERENCIA	Radicación No.	10 098708
	Solicitud internacional	PCT/US2009/033950
	Fecha inicio fase nacional	13/09/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	13105

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

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
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha
adpa11

08 OCT. 2010