

Drigard & Castro
Abogados

Apartado 3692

Cra. 7 16-56
Bogotá - Colombia S.A.

Tel. Conm. 3802200
Tel./Fax: (57.1) 2827976
(57.1) 3802700

E.Mail:bricas@brigardycastro.com.co

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 82859167 00000001 Folios: 32
Fecha (AMB): 2002-10-07 16:45:36
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE MACI 329 COMPLEMEN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

AS: 89.113

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

REF: Expediente No.02 089.167 - Solicitud de Patente
a favor de AstraZeneca AB

Titulada: **NUEVA COMBINACIÓN DE UN BETA-BLOQUEADOR Y UN
AGENTE QUE REDUCE EL COLESTEROL**

RAMIRO CASTRO DUQUE, vecino de Bogotá, portador de la tarjeta profesional No. 1003, obrando como apoderado de la Sociedad AstraZeneca AB, según lo acredita el documento de Poder presentado en esa División, me permito anexar al presente escrito los siguientes documentos:

1. Traducción del inglés al castellano de la solicitud internacional (resumen, descripción, reivindicaciones).

De la señora jefe atentamente,



RAMIRO CASTRO DUQUE
C.C. No. 170.322 de Bogotá
Código 340
Cra 7a. No. 16-56 Piso 9

Bogotá, Octubre 07, 2001
CPB/hsr

NUEVA COMBINACIÓN DE UN BETA-BLOQUEADOR Y UN AGENTE QUE REDUCE EL COLESTEROL

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con formulaciones farmacéuticas que comprenden un beta-bloqueador y un agente que reduce el colesterol en mezcla con un adyuvante diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, así como un juego de partes, un método para el tratamiento y uso de las formulaciones para el tratamiento profiláctico o terapéutico de la arteriosclerosis, particularmente en pacientes que sufren de hiperlipidemia, incluyendo hipercolesterolemia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Existe una constante necesidad de nuevas medicaciones para reducir adicionalmente el riesgo de la enfermedad arteriosclerótica. Esto es especialmente cierto en poblaciones de pacientes a un mayor riesgo que la población gran riesgo, por ejemplo de pacientes que sufren de hipercolesterolemia y hiperlipoproteinemia.

Varios farmacéuticos, tales como el grupo conocido como estatinas, son conocidos por disminuir la concentración del colesterol de suero total así como por influir en la relación entre la concentración del colesterol lípido de alta densidad (HDL) positivo y el colesterol lípido de baja densidad (LDL) negativo.

Los beta bloqueadores por otro lado son conocidos por tener una influencia positiva en varias enfermedades cardiovasculares, primordialmente hipertensión, aunque los médicos han evitado

31

generalmente la prescripción de beta bloqueadores para pacientes con hipercolesterolemia.

El uso de una combinación de beta bloqueadores y agentes que reducen el colesterol para el tratamiento profiláctico y terapéutico de pacientes que sufren de o son susceptibles a arteriosclerosis, hipercolesterolemia o hiperlipoproteinemia no se ha divulgado previamente.

La administración de combinaciones de bloqueadores selectivos β_1 y drogas que reducen lípidos a voluntarios saludables, con el fin de observar los efectos en el metabolismo obeso, niveles de amonio y la percepción del esfuerzo durante el ejercicio, se divulgó en Br. J. Clin Pharmacol 1997 vol 43, no 3 páginas 291 a 300. Las combinaciones estudiadas fueron 1) metoprolol (liberación controlada) y fluvastatin 2) metoprolol (liberación controlada) y bezafibrato 3) atenolol (liberación normal) y fluvastatin y 4) atenolol (liberación normal) y bezafibrato. El documento concluyó que estas cuatro combinaciones causó cada una significativas reducciones en el metabolismo obeso, incrementadas concentraciones de amonio de plasma y elevó la percepción del ejercicio. La combinación 1) tuvo el menor efecto adverso pero la diferencia en la formulación se consideró un factor significativo en la explicación de las diferencias observadas con respecto a la combinación 3).

Los efectos de una combinación de pravastatin y atenolol en los pacientes hipertensos e hipercolesterolémicos se reportó en Scand. J. Print Health Care 1999. vol 17, 122 a 127. La conclusión fue que el efecto del atenolol no estaba influenciado por la administración concurrente de pravastatin y viceversa. Sin embargo, la intervención del estilo de vida fue también una característica de este estudio y consecuentemente las conclusiones que pueden sacarse de este estudio no son claras.

Un análisis posterior de pacientes que han sido tratados con lovastatin y que también recibieron medicación antihipertensiva incluyendo bloqueadores receptores adrenérgicos β_1 se reportó en Hipertensión, 1992, Vol.19, 3 242. El documento concluyó que, sujeto a un número de limitaciones, no hubo evidencia de una atenuación de cambios inducidos por lovastatin en lípidos y lipoproteínas o una alteración in el perfil de seguridad de lovastatin cuando se administró concurrentemente con agentes antihipertensivos usados comúnmente.

Se concluyó en Presse Med Volume 1996, vol 25, no. 40, 2013-2016 que el efecto de atenolol bloqueador receptor adrenérgico β_1 no fue disminuido en combinación con pravastatin. Sin embargo, el efecto del pravastatin en el metabolismo lípido fue más favorable cuando el pravastatin se combinó con el inhibidor captopril de enzima que convierte la angiotensina que con atenolol.

La W098/02357 divulga un juego para llevar a cabo sustancias farmacéuticamente activas o sus combinaciones. Una de dichas combinaciones mencionadas es la combinación de un beta bloqueador, tal como metoprolol o isosorbidmononitrato, y una sustancia que reduce el lípido, tal como fluvastatin. Esta solicitud no divulga ningún dato concerniente a los efectos de una combinación tal.

La WO 99/11260 divulga una combinación de atorvastatin y un agente antihipertensivo. No se divulgan datos en esta solicitud.

La W097/38694 divulga una combinación de un inhibidor de reductasa HMG-CoA (3-hidroxi-3-metilglutaril co-enzima A reductasa) en combinación con ácido fólico en combinación con una droga seleccionada a partir de un rango de otros tipos de droga que incluye

34
33

beta-bloqueadores.

La WO 00/38725 divulga combinaciones de un inhibidor ileal de transporte de bilis y un rango de otros tipos de droga, incluyendo drogas antihipertensivas por ejemplo beta bloqueadores. No se presentaron datos.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con combinaciones farmacéuticas que contienen un beta-bloqueador y un agente que reduce el colesterol, formulaciones farmacéuticas que contienen un beta bloqueador y un agente que reduce el colesterol en mezcla con un adyuvante o portador farmacéuticamente aceptable, así como un método para el tratamiento y uso de las formulaciones para el tratamiento profiláctico o terapéutico de arteriosclerosis, hipercolesterolemia e hiperlipoproteinemia.

La invención se relaciona adicionalmente con un juego de partes de vasos que contienen el beta-bloqueador y agente reductor del colesterol e instrucciones para la administración del beta-bloqueador y agente que reduce el colesterol a un paciente para el cual dicha administración es necesaria o ventajosa.

La invención también se relaciona con un juego de partes de formulaciones que contienen el beta-bloqueador y agente que reduce el colesterol cada uno en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

35
34

Se ha encontrado sorprendentemente que, comparado con el uso de un agente que reduce el colesterol como una mono-terapia, la presente invención que comprende una combinación de un agente que reduce el colesterol, y un beta bloqueador tiene un mejorado efecto anti-arteriosclerótico, particularmente en pacientes que sufren de hipercolesterolemia o hiperlipoproteinemia.

En un aspecto, la presente invención se relaciona consecuentemente con combinaciones farmacéuticas que comprenden un beta-bloqueador y un inhibidor de reductasa HMG-CoA donde el beta-bloqueador se selecciona a partir del grupo que consiste de: acebutolol, alprenolol, amosulalol, arotinolol, atenolol, befunolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucumolol, bufetolol, bufuralol, bunitrolol, buprandolol, butofilolol, carazolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, cetamolol, cloranolol, dilevalol, epanolol, indenolol, labetalol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol, moprolol, nadolol, nadoxolol, nebivalol, nipradilol, oxprenolol, perbutolol, pindolol, practolol, pronethalol, propranolol, sotalol, sufinalol, talindol, tertatolol, tilisolol, timolol, toliprolol, y xibenolol, y sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, o solvatos de dichas sales; y el inhibidor de reductasa HMG-CoA se selecciona a partir del grupo que consiste de: cerivastatin, itavastatin, lovastatin, mevastatin, nicostatin, nivastatin, y (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2[metil (metilsulfonil) amino]-pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enólico o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de una sal tal, que comprende un beta-bloqueador y un agente que reduce el colesterol.

Reservas de 124

En otro aspecto, la presente invención se relaciona con formulaciones farmacéuticas que comprenden un beta-bloqueador y un agente que reduce el colesterol en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador

farmacéuticamente aceptable.

Un adicional aspecto de la presente invención se relaciona con juegos de partes que comprenden:

- (i) un vaso que contiene un beta-bloqueador; y
- (ii) un vaso que contiene un inhibidor de reductasa HMG-CoA que es (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil) amino]-pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enólico o una sal farmacéuticamente aceptable, especialmente sodio o calcio, o su solvato, o un solvato de una sal tal e instrucciones para la administración secuencial, separada o simultánea del beta-bloqueador y un inhibidor de reductasa HMG-CoA a un paciente para el cual dicha administración es necesaria o ventajosa.

En otro aspecto la invención se relaciona con juegos de partes que comprenden:

- (i) una formulación farmacéutica que contiene un beta-bloqueador en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable; y
- (ii) una formulación farmacéutica que contiene un agente que reduce el colesterol, en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable;

donde el beta-bloqueador y el agente que reduce el colesterol se proporcionan cada uno en una forma que es adecuada para administración en conjunción uno con el otro.

Por "administración en conjunción con", se incluye aquellas respectivas formulaciones que comprenden un beta-bloqueador y un agente que reduce el colesterol que se administran, simultánea, separadamente o en secuencia, durante el curso del tratamiento de la condición relevante,

cuya condición puede ser aguda o crónica. Particularmente, el término incluye que las dos formulaciones son administradas (opcionalmente en forma repetidamente) suficientemente cercana en el tiempo para que haya un efecto benéfico para el paciente, que es mayor, durante el curso del tratamiento de la condición relevante, que so cualquiera de las dos formulaciones se administran (opcionalmente en forma repetida) solas, en ausencia de la otra formulación, durante el mismo curso del tratamiento. Se debe, sin embargo, hacer énfasis, en que los beta-bloqueadores no se han usado nunca previamente para proporcionar un efecto anti-arteriosclerótico en pacientes que sufren de hipercolesterolemia o hiperlipoproteinemia. La determinación de si una combinación proporciona un mayor efecto benéfico con respecto a, y durante el curso del tratamiento de una condición particular, dependerá de la condición a ser tratada o prevenida, o si puede lograrse rutinariamente por parte de una persona experta en el arte.

Consecuentemente, el término "en conjunción con" incluye que una o la otra de las dos formulaciones pueden administrarse (opcionalmente en forma repetida) antes, después o al mismo tiempo que la administración con el otro componente. Cuando se usa en este contexto, los términos "administrada simultáneamente" y "administrada al mismo tiempo de" incluyen que dosis individual de un beta-bloqueador y un agente que reduce el colesterol son administradas dentro de 48 horas, por ejemplo, 24 horas, la una de la otra.

Aún otro aspecto de la invención se relaciona con métodos para el tratamiento profiláctico o terapéutico de un paciente que sufre de, o es susceptible a arteriosclerosis, cuyo método comprende administrar al paciente una cantidad total terapéuticamente efectiva de:

- (i) un beta-bloqueador en mezcla con un adyuvante, diluyente o

38
37

portador farmacéuticamente aceptable; en conjunción con

(ii) un agente que reduce el colesterol en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Aún otro aspecto de la invención se relaciona con métodos para el tratamiento profiláctico o terapéutico de un paciente que sufre de, o es susceptible a arteriosclerosis, cuyo método comprende administrar al paciente una formulación farmacéutica, que comprende:

(i) un beta-bloqueador; y
(ii) un agente que reduce el colesterol en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

En un adicional aspecto de la invención se relaciona con métodos para el tratamiento profiláctico o terapéutico de un paciente que sufre de, o es susceptible a, arteriosclerosis, cuyo método comprende administrar al paciente una combinación farmacéutica que consiste esencialmente de:

(i) un beta-bloqueador; y
(ii) un agente que reduce el colesterol.

En otro aspecto de la invención se relaciona con métodos para el tratamiento profiláctico o terapéutico de un paciente que sufre de, o es susceptible a, arteriosclerosis, cuyo método comprende administrar al paciente una combinación farmacéutica que consiste de

(i) un beta-bloqueador; y
(ii) un agente que reduce el colesterol.

Un aspecto aún adicional de la invención se relaciona con el uso de formulaciones farmacéuticas, que comprenden:

(i) un beta-bloqueador; y
(ii) un agente que reduce el colesterol en mezcla con un adyuvante,

39
38

diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico de la arteriosclerosis.

Beta-bloqueadores

En la presente solicitud, el término "beta-bloqueadores" se refiere a cualquier agente farmacéutico que como parte de su acción farmacéutica bloquea los receptores- uno-beta.

Los beta-bloqueadores referidos en esta solicitud incluyen pero no están limitados a los compuestos seleccionados a partir del grupo que consiste de acebutolol, alprenolol, amosulalol, arotinolol, atenolol, befunolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucumolol, bufetolol, bufuralol, bunitrolol, buprandolol, butofilolol, carazolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, cetamolol, cloranolol, dilevalol, epanolol, indenolol, labetalol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol, moprolol, nadolol, nadoxolol, nebivalol, nipradilol, oxprenolol, perbutolol, pindolol, practolol, pronethalol, propranolol, sotalol, sufinalol, talindol, tertatolol, tilisolol, timolol, toliprolol, y xibenolol, y sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, o solvatos de dichas sales.

En la presente invención el beta-bloqueador es adecuadamente metoprolol o atenolol o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, o solvatos de dichas sales. Particularmente, el beta-bloqueador es succinato de metoprolol (divulgado en la Patente US 5,001,161), tartrato de metoprolol o fumarato de metoprolol.

Los enantiómeros puros, mezclas racémicas y mezclas desiguales de dos

10-40
37

enantiómeros de un beta-bloqueador están dentro del alcance de la presente invención. Deberá entenderse que todas las formas diastereoméricas posibles están dentro del alcance de la invención.

En la presente solicitud, el término "beta-bloqueador" también incluye modificaciones químicas de los beta-bloqueadores, tal como ésteres, prodrogas y metabolitos, ya sean activos o inactivos.

Agentes que reducen el colesterol

Los agentes que reducen el colesterol a lo cuales se hace referencia en esta solicitud incluyen pero no están limitados a inhibidores de reductasa HMG-CoA (3-hidroxi-3-metil-lutaril co-enzima A reductasa). Adecuadamente el inhibidor de reductasa de HMG-CoA es una estatina seleccionada a partir del grupo que consiste de atorvastatin, cerivastatin, fluvastatin, itavastatin, lovastatin, mevastatin, nicostatin, nivastatin, pravastatin y simvastatin, o su sal farmacéuticamente aceptable, especialmente sodio o calcio, o su solvato, o un solvato de dicha sal. Una estatina particularmente preferida es, sin embargo, un compuesto con el nombre químico (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2[metil(metil sulfonil)-amino]-pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enóico, [también conocido como (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[N-metil-N-(metilsulfonil)amino-pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enóico o su sal farmacéuticamente aceptable o solvato, o un solvato de dicha sal. El compuesto (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil-(metilsulfonil)-amino]-pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enóico, y sus sales de calcio y sodio se divulgan en la solicitud de Patente Europea, Publicación No. EP-A-0521471 y en Química Bioorgánica y Medicinal, (1997), 5(2), 437-444. Esta última estatina es ahora conocida bajo su nombre genérico rosuvastatin.

41
40

En la presente solicitud, el término "agente que reduce el colesterol" también incluye modificaciones químicas de los inhibidores de reductasa HMG-CoA, tal como ésteres, prodrogas y metabolitos, ya sean activos o inactivos.

Formulaciones farmacéuticas

La presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticas que contienen un beta-bloqueador y un agente que reduce el colesterol como ingredientes activos.

Combinaciones preferidas de un beta-bloqueador y un agente que reduce el colesterol son aquellas donde el beta-bloqueador es metoprolol o atenolol, particularmente succinato de metoprolol o tartrato de metoprolol, y el agente que reduce el colesterol es una estatina, particularmente fluvastatin o un compuesto con el nombre químico (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)-amino]-pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enólico, o una sal farmacéuticamente aceptable, especialmente las sales de calcio y sodio, o su solvato, o un solvato de dicha sal.

Una combinación más preferida aún comprende metoprolol, particularmente succinato de metoprolol o tartrato de metoprolol, y (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)-amino]-pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enólico, o una sal farmacéuticamente aceptable, especialmente las sales de calcio y sodio, o su solvato, o un solvato de dicha sal.

En la presente invención, la formulación y/o juegos de partes pueden comprender dos o más beta-bloqueadores en combinación con un agente

que reduce el colesterol, dos o más agentes que reducen el colesterol en combinación con un beta-bloqueador o cualquiera de su combinación.

Para uso clínico, el beta-bloqueador y el agente que reduce el colesterol se formulan dentro de una formulación farmacéutica para administración oral, intravenosa, subcutánea, traqueal, bronquial, intra-nasal, pulmonar, trans-dérmica, bucal, rectal, parenteral o algún otro modo de administración. La formulación farmacéutica contiene el beta-bloqueador y el agente que reduce el colesterol en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

La cantidad total de ingredientes activos está adecuadamente en el rango de desde alrededor de 0,1 % (p/p) a alrededor de 95 % (p/p) de la formulación, adecuadamente desde 0,5 % a 50 % (p/p) y particularmente desde 1 % hasta 25 % (p/p).

La relación molar entre el beta-bloqueador y el agente que reduce el colesterol puede estar en el rango de desde alrededor de 1 000: 1 hasta alrededor de 1: 1 000. La relación molar entre el beta-bloqueador y el agente que reduce el colesterol está adecuadamente dentro del rango de desde 300:1 a 1:300, y particularmente desde 50:1 a 1:50.

En la preparación de las formulaciones farmacéuticas de la presente invención los ingredientes activos pueden mezclarse con ingredientes sólidos, en polvo, tales como lactosa, sacarina, sorbitol, manitol, almidón, amilopectina, derivados de celulosa, gelatina, u otro ingrediente adecuado así como con agentes de desintegración y agentes de lubricación tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, fumarato estearil de sodio y ceras de polietilenglicol. La mezcla puede entonces procesarse en gránulos o prensarse en tabletas.

Los ingredientes activos pueden mezclarse previamente en forma separada con los otros ingredientes no activos, antes de mezclarse para formar una formulación. Los ingredientes activos pueden también mezclarse los unos con los otros, antes de mezclarse con los ingredientes no activos para formar una formulación.

Se pueden preparar cápsulas de gelatina blanda con cápsulas que contienen una mezcla de los ingredientes activos de la invención, aceite vegetal, grasa, u otro vehículo adecuado para cápsulas de gelatina blanda. Las cápsulas de gelatina dura pueden contener gránulos de los ingredientes activos. Las cápsulas de gelatina dura pueden también contener los ingredientes activos en combinación con ingredientes sólidos en polvo tal como lactosa, sacarina, sorbitol, manitol, almidón de patata, almidón de maíz, amilopectina, derivados de celulosa o gelatina.

Las unidades de dosificación para administración rectal pueden prepararse (i) en la forma de supositorios que contienen la sustancia activa mezclada con una base grasa neutra; (ii) en la forma de una cápsula rectal de gelatina que contiene la sustancia activa en una mezcla con un aceite vegetal, aceite de parafina u otro vehículo adecuado para las cápsulas rectales de gelatina; (iii) en la forma de un micro enema listo para elaborar; o (iv) en la forma de una formulación seca de micro enema a ser reconstituida en un solvente adecuado justo antes de la administración.

Las preparaciones líquidas pueden prepararse en la forma de jarabes o suspensiones, es decir, soluciones o suspensiones que contienen los ingredientes activos y el resto que consiste, por ejemplo, de azúcar o alcoholes de azúcar y una mezcla de etanol, agua, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol. Si se desea, dichas preparaciones líquidas pueden

contener agentes colorantes, agentes saborizantes, preservativos, sacarina y carboximetil celulosa u otros agentes espesantes. Las preparaciones líquidas pueden también prepararse en la forma de un polvo seco para reconstituirse con un solvente adecuado antes del uso.

Las soluciones para administración parenteral pueden prepararse como una solución de una formulación de la invención en un solvente farmacéuticamente aceptable. Estas soluciones pueden también contener ingredientes de estabilización, preservativos y/o ingredientes de amortiguación. Las soluciones para administración parenteral pueden también prepararse como una preparación seca para reconstituirse con un solvente adecuado antes del uso.

La dosis de los compuestos a ser administrados dependerá de la indicación relevante, la edad, el peso y el sexo del paciente y puede determinarse por parte de un médico. La dosificación estará particularmente en el rango de desde 0,01 mg/kg hasta 10 mg/kg.

La dosis diaria típica de los ingredientes activos varía dentro de un amplio rango y dependerá de varios factores tales como la indicación relevante, la ruta de administración, la edad, el peso y el sexo del paciente y puede determinarse por parte de un médico. En general, las dosificaciones oral y parenteral estarán en el rango de 0,1 a 1 000 mg, por día del total de ingredientes activos.

Para el agente que reduce el colesterol, cualquier dosis usada en la práctica médica puede usarse en las formulaciones y juegos de partes de la presente invención.

En la presente invención. "una cantidad total terapéuticamente efectiva"

15 ~~45~~
44

se relaciona con una cantidad total del beta-bloqueador y el agente que reduce el colesterol la cual cuando se proporciona en combinación proporciona un efecto terapéutico, aún si se piensa que cada cantidad cuando se proporciona separadamente puede ser menor que la cantidad terapéuticamente efectiva.

Uso médico y farmacéutico

También se proporciona de acuerdo con la presente invención formulaciones y juegos de partes para uso en terapia médica y particularmente para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de la arteriosclerosis, el uso de formulaciones de la presente invención en la fabricación de medicamentos para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de arteriosclerosis y métodos de tratamiento médico o profilaxis que comprende la administración de una cantidad total terapéuticamente efectiva de un beta-bloqueador y un agente que reduce el colesterol a un paciente que sufre de, o es susceptible a, arteriosclerosis.

El beta-bloqueador y el agente que reduce el colesterol pueden administrarse como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia de arteriosclerosis.

Adicionalmente, el beta-bloqueador puede administrarse antes de la administración del agente que reduce el colesterol o viceversa.

El término "terapia médica" tal como se usa aquí pretende incluir los regímenes profilácticos, diagnósticos y terapéuticos llevados a cabo in vivo o ex vivo en humanos u otros mamíferos.

16-46
45

Se espera que las formulaciones de la invención sean útiles en el tratamiento profiláctico o terapéutico de la arteriosclerosis, particularmente en pacientes que sufren de, o son susceptibles a hiperlipoproteinemia, y en particular hipercolesterolemia.

Se espera más particularmente que las formulaciones de la invención sean útiles en la prevención de eventos clínicos asociados con la progresión de la arteriosclerosis y/o accidentes vasculares agudos, relacionados con la enfermedad aterosclerótica y de placas que incluyen pero no están limitadas a colapso, infarto del miocardio (MI), falla congestiva del corazón (CHF), declinación cognoscitiva, enfermedad vascular periférica y disfunción renal.

Se espera adicionalmente que las formulaciones de la invención sean útiles en el tratamiento profiláctico o terapéutico de complicaciones cardiovasculares en general, incluyendo, pero no limitadas a, hipertensión, diabetes mellitus, falla congestiva del corazón (CHF), infarto del miocardio (MI) incluyendo infarto agudo del miocardio (AMI), paro y muerte.

El siguiente Ejemplo pretende ilustrar, pero en ninguna forma limitar el alcance de la invención.

EJEMPLO

Se designó un estudio piloto, controlado de placebo, de tres años, para investigar el efecto del beta-bloqueador metoprolol en arteriosclerosis de acceso por ultrasonido en pacientes con hipercolesterolemia primaria en terapia concomitante con un agente que reduce el colesterol. Más particularmente, el ensayo fue un estudio ciego prospectivo, al azar, el

beta-bloqueador fue una formulación de liberación controlada de succinato de metoprolol (metoprolol CRJXL) y el efecto se accedió midiendo los espesores intima-medias (IMT) en la arteria carótida de los pacientes.

Los espesores intima-medias de la arteria carótida común se usan comúnmente como una variable subrogada para arteriosclerosis generalizada incluyendo arteriosclerosis coronaria (Wikstrand J. Wiklund O. Fronteras en la ciencia cardiovascular: Mediciones cuantitativas de manifestaciones arterioscleróticas en humanos. *Arterioscl Thromb.* 1992; 12:114-119, y Grobbee DE, Bots ML. El espesor intima-media de la arteria carótida como un indicador de la arteriosclerosis generalizada, *J. Int Med.* 1994; 236:567-573). De acuerdo con lo anterior, el IMT de la arteria carótida común se seleccionó como el mayor punto extremo del estudio. Imágenes de buena calidad de la pared lejana de la parte recta de la arteria carótida común son fáciles de obtener, y el IMT puede medirse en casi todos los sujetos con buena reproducibilidad (Schmidt C, Wendelhar I. ¿Como puede la variabilidad reducirse en la medición por ultrasonido del espesor de intima-media? Estudios de variabilidad de inter-observador en arterias carótida y femoral. *Clin Phys.* 1999;1:45-55.).

Los criterios de inclusión son la voluntad de participar, 20 a 70 años de edad, colesterol en suero $> 6,5$ mmol/L, colesterol de lípidos de baja densidad (LPL) $> 5,0$ mmol/L. y triglicéridos en suero $< 4,5$ mmol/L.

Los pacientes con hipercolesterolemia ($n = 129$) se sometieron a corridas al azar en una corrida de placebo en, 62 a tratamiento de metoprolol CR/XL (AstraZeneca, Mölndal, Suecia) (100 mg c.d.) y 67 a placebo. Durante las dos semanas de la corrida con placebo en 15 sujetos del

18 ~~48~~
47

grupo de metoprolol CR/XL y 11 sujetos del grupo de placebo se retiraron debido a los exámenes negativos de ultrasonido ($n = 3$ y $n = 1$, respectivamente), colesterol total bajo, colesterol LDL bajo o altos niveles de triglicéridos ($n = 6$ y $n = 4$, respectivamente), infarto del miocardio ($n = 1$ y $n = 0$, respectivamente), náusea ($n = 1$ y $n = 2$, respectivamente), voluntad de participar ($n = 4$ y $n = 2$, respectivamente) y otras causas ($n = 0$ y $n = 2$, respectivamente).

Después de iniciar el tratamiento doble ciego 12 sujetos del grupo de metoprolol CR/XL y 12 sujetos del grupo de placebo se retiraron debido al infarto del miocardio ($n = 2$ y $n = 17$ respectivamente), fibrilación auricular ($n = 9$ y $n = 0$, respectivamente), angina pectoris ($n = 1$ y $n = 1$, respectivamente), malignidad ($n = 1$ y $n = 1$, respectivamente). Efectos laterales menores ($n = 1$ y $n = 5$, respectivamente), metoprolol CR/XL proporcionado por otro médico ($n = 0$ y $n = 1$, respectivamente), traslado a otra área ($n = 2$ y $n = 0$). Complacencia ($n = 1$ y $n = 1$, respectivamente) y voluntad ($n = 2$ y $n = 2$, respectivamente).

Subsecuentemente setenta y siete pacientes completaron el estudio, 35 en el grupo de metoprolol CR/XL y 44 en el grupo de placebo. La distribución de machos y hembras en los grupos fueron similares, 18 y 22 machos y 17 y 22 hembras en el grupo metoprolol CR/XL y placebo, respectivamente. Similarmente, la edad promedio fue de 60,6 y 59,6 para el grupo de metoprolol CR/XL y el grupo placebo, respectivamente. El tiempo promedio de seguimiento fue de 2,97 años.

Todos los análisis para los pacientes con hipercolesterolemia en el presente ejemplo se refieren a los 79 sujetos que completaron el estudio. Dos sujetos en cada grupo redujeron la dosis durante el seguimiento desde 100 mg a 50 mg (metoprolol CR/XL o placebo).

19 49
48

El colesterol, el colesterol HDL y la velocidad del corazón disminuyó más en el metoprolol CRIXL comparado con el grupo placebo ($p < 0,05$).

Seguimiento en la terapia que reduce el colesterol en el grupo metoprolol CR/XL y el grupo placebo

Los pacientes se trataron con estatinas antes de la inclusión, 31% en el grupo de metoprolol CR/XL y % en el grupo de placebo. Sin embargo, todas las drogas que reducen lípidos se retiraron antes de la medicación doble ciega.

La mayoría de los sujetos en el grupo de metoprolol CR/XL y en el grupo de placebo grupo se proporcionaron con estatinas en el seguimiento de 1 año (91% y 80%, respectivamente), en el seguimiento de 2 años (88% y 82%, respectivamente), y en el seguimiento de 3 años (94% y 84%, respectivamente). Noventa y cuatro por ciento de los sujetos en el grupo de metoprolol CR/XL y 89% de los sujetos en el grupo placebo se trataron en cualquier momento durante 3 años con estatinas. Los sujetos también se trataron con colestiramina en el seguimiento de 1 año (23% respectivamente), en el seguimiento de 2 años (26% y 23%, respectivamente), y en el seguimiento de de 3 años (26% y 23%, respectivamente). Todos los sujetos en el grupo de metoprolol CR/XL y 96% de sujetos en el grupo placebo grupo se trataron con una droga que reduce lípidos durante el seguimiento.

Durante el seguimiento de 3 años el colesterol LDL se redujo en 44% en el grupo de CR/XL y en 38% en el grupo placebo (no hubo diferencia significativa entre los grupos).

Espesor intima-media de lípidos (IMT) y diámetro de lumen en los tres

grupos durante el seguimiento

El espesor intima-media se definió como la distancia entre el borde de entrada de la interfaz intima-media de la pared lejana al borde de entrada de la pared lejana de interfaz de media-adventicia. El diámetro del lumen se definió como la distancia entre los bordes de entrada de la interfaz intima-lumen de la pared cercana y la interfaz lumen-intima de la pared lejana.

Los valores promedio para la carótida común LMT en el examen de la línea base y en el seguimiento de 3 años fueron de $0,91 \pm 0,23$ y $0,87 \pm 0,17$ mm, respectivamente, en el grupo metoprolol CR/XL; y $0,89 \pm 0,18$ y $0,92 \pm 0,17$ mm, respectivamente, en el grupo placebo ($p < 0,05$ entre grupos para diferencia en cambio durante el seguimiento). El coeficiente de regresión para el cambio anual en la carótida común IMT fue de $-0,010 \pm 0,06$ mm y $+0,012 \pm 0,04$ para el grupo de metoprolol CR/XL y el grupo placebo, respectivamente; y el 95% CI para la diferencia entre el grupo placebo y el grupo metoprolol CR/XL fue de $0,0004 - 0,0444$ mm ($p < 0,05$).

Los valores promedio para el bulbo de carótida MT en el examen de la línea base y en el seguimiento de 3 años fueron de $1,42 \pm 0,46$ y $1,34 \pm 0,41$ mm, respectivamente en el grupo metoprolol CR/XL y $1,26 \pm 0,45$ y $1,30 \pm 0,41$ mm, respectivamente en el grupo placebo ($p = 0,12$ entre grupos por diferencia en cambio durante el seguimiento).

Los valores promedio para el diámetro de lumen en la arteria carótida en el examen de línea base y en el seguimiento de 3 años fueron de $6,30 \pm 0,78$ y $6,15 \pm 0,85$ mm, respectivamente en el grupo metoprolol CR/XL; y $6,23 \pm 0,71$ y $6,14 \pm 0,69$ mm, respectivamente, en el grupo

21 ~~51~~
50

placebo grupo (no hubo significativas diferencias entre grupos).

Los valores promedio para la carótida común de línea base MT en los sujetos que fueron retirados de la medicación doble ciega durante el seguimiento fueron de $0,86 \pm 0,11$ y $0,89 \pm 0,17$ mm en el grupo de metoprolol CR/XL grupo y el grupo placebo, respectivamente (no hubo significativa diferencia entre los grupos).

REIVINDICACIONES

1. Una combinación farmacéutica que comprende un beta-bloqueador y un inhibidor de reductasa HMG-CoA donde el beta-bloqueador se selecciona a partir del grupo que consiste de: acebutolol, alprenolol, amosulalol, arotinolol, atenolol, befunolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucumolol, bufetolol, bufuralol, bunitrolol, buprandolol, butofilolol, carazolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, cetamolol, cloranolol, dilevalol, epanolol, indenolol, labetalol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, metiprolol, nadolol, nadoxolol, nebivalol, nipradilol, oxprenolol, perbutolol, pindolol, practolol, pronethalol, propranolol, sotalol, sufinalol, talindol, ter-tatolol, tillsolol, timolol, toliprolol, y xibenolol, y sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, o solvatos de dichas sales; y el inhibidor de reductasa HMG-CoA se selecciona a partir del grupo que consiste de cerivastatin, itavastatin, lovastatin, mevastatin, nicostatin, nivastatin, y (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)-amino]-pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enólico o su sal aceptable farmacéuticamente o solvato, o un solvato de una sal tal.
2. La combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, donde el beta-bloqueador es metoprolol o su sal farmacéuticamente aceptable o solvato, o un solvato de una sal tal.
3. La combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, donde el beta-bloqueador es succinato de metoprolol, tartrato de metoprolol o fumarato de metoprolol.
4. La combinación farmacéutica de acuerdo con cualquier reivindicación previa donde el inhibidor de reductasa HMG-CoA es (E)-

23 52

7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3.5-dihidroxihept-6-ácido enólico o una sal farmacéuticamente aceptable, especialmente sodio o calcio, o su solvato, o un solvato de una sal tal.

5. La combinación farmacéutica de acuerdo con cualquier reivindicación previa donde la relación molar entre el beta-bloqueador y el agente que reduce el colesterol se encuentra en el rango de desde alrededor de 1 000: 1 hasta alrededor de 1: 1 000, particularmente desde 300:1 hasta 1:300.

*Véase la reivindicación 1
cualquier statina + cualquier β -bl. de los*

6. Una formulación farmacéutica que comprende un beta-bloqueador y un agente que reduce el colesterol en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

7. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6 donde el beta-bloqueador se selecciona a partir del grupo que consiste del: acebutolol, alprenolol. amosulalol, arotinolol, atenolol, befunolol, betaxolol. bevantolol, bisoprolol . bopindolol. bucumolol, bufetolol, bufuralol. bunitrolol, buprandolol, butofilolol, carazolol. carteolol. carvedilol, celiprolol, cetamolol, cloranolol, dilevalol, epanolol, indenolol, labetalol, levobunolol, mepindolol. metipranolol, metoprolol, moprolol. nadolol, nadoxolol, nebivalol, -nipradilol, oxprenolol, perbutolol, pindolol, practolol. pronethalol, propranolol, sotalol. sufinalol. talindol, tertatolol, tillsolol, timolol, toliprolol. y xibenolol, y sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. o solvatos de dichas sales.

8. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, donde el beta-bloqueador es metoprolol o su sal farmacéuticamente

24 54
53

aceptable o su solvato, o un solvato de una sal tal.

9. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, donde el beta-bloqueador es succinato de metoprolol, tartrato de metoprolol o fumarato de metoprolol.

10. La formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, donde el agente que reduce el colesterol es un inhibidor de reductasa HMG-CoA.

11. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, donde el inhibidor de reductasa HMG-CoA se selecciona a partir del grupo que consiste de atorvastatin, cerivastatin, fluvastatin, itavastatin, lovastatin, mevastatin, nicostatin, nivastatin, pravastatin y simvastatin, o a sal farmacéuticamente aceptable o su solvato, o un solvato de una sal tal.

12. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, donde el inhibidor de reductasa HMG-CoA es de (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]-pirimidin-5-il] (3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enóico o una sal farmacéuticamente aceptable, especialmente sodio o calcio, o su solvato, o un solvato de una sal tal.

13. La formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 12 donde la relación molar entre el beta-bloqueador y el agente que reduce el colesterol se encuentra en el rango de desde alrededor de 1 000: 1 hasta alrededor de 1: 1 00, particularmente desde 300:1 hasta 1:300.

25
54

14. Un juego de partes que comprende:

(i) un vaso que contiene un beta-bloqueador y

(ii) un vaso que contiene un inhibidor de reductasa de HMG-CoA que es (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil) amino]-pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enólico o una sal farmacéuticamente aceptable, especialmente sodio o calcio, o su solvato, o un solvato de una sal tal e

instrucciones para la administración secuencial, separada o simultánea del beta-bloqueador y un inhibidor de reductasa HMG-CoA a un paciente para el cual dicha administración es necesaria o ventajosa.

15. El juego de partes de acuerdo con la reivindicación 14 donde el beta-bloqueador es metoprolol o una sal farmacéuticamente aceptable o su solvato, o un solvato de una sal tal.

16. El juego de partes de acuerdo con las reivindicaciones 14 o 15, donde el beta-bloqueador es succinato de metoprolol, tartrato de metoprolol o fumarato de metoprolol.

17. El juego de partes de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16 donde la relación molar entre el beta-bloqueador y el agente que reduce el colesterol se encuentra dentro del rango de desde alrededor de 1 000:1 hasta alrededor de 1: 1 000, particularmente desde 300:1 hasta 1:300.

18. Un juego de partes que comprende:

(i) una formulación farmacéutica que contiene un beta-bloqueador, en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, y

(ii) una formulación farmacéutica que contiene un agente que

reduce el colesterol, en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable;

donde el beta-bloqueador y el agente que reduce el colesterol se proporcionan cada uno en una forma que es adecuada para la administración en conjunción con el otro.

19. El juego de partes de acuerdo con la reivindicación 18, que comprende el beta-bloqueador y el agente que reduce el colesterol como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en terapia de arteriosclerosis.

20. El juego de partes de acuerdo con la reivindicación 18 o 19, donde el beta-bloqueador es metoprolol o una sal farmacéuticamente aceptable o su solvato, o un solvato de una sal tal.

21. El juego de partes de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20, donde el beta-bloqueador es succinato de metoprolol, tartrato de metoprolol o fumarato de metoprolol.

22. El juego de partes de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 21 donde el agente que reduce el colesterol es un inhibidor de reductasa HMG-CoA.

23. El juego de partes de acuerdo con la reivindicación 22, donde el inhibidor de reductasa HMG-CoA se selecciona a partir del grupo que consiste de atorvastatin, cerivastatin, fluvastatin, itavastatin, lovastatin, mevastatin, nicostatin, nivastatin, pravastatin y simvastatin, o una sal farmacéuticamente aceptable o su solvato, o un solvato de una sal tal.

24. El juego de partes de acuerdo con la reivindicación 23, donde el

inhibidor de reductasa HMG-CoA es de (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]-pirimidin-5-yl](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enólico o una sal farmacéuticamente aceptable, especialmente sodio o calcio, o su solvato, o un solvato de una sal tal.

25. El juego de partes de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 24. donde la relación molar entre el beta-bloqueador y el agente que reduce el colesterol se encuentra en el rango de desde alrededor de 1 000: 1 hasta alrededor de 1: 1 000, particularmente desde 300: 1 hasta 1: 300.

26. Una combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 13. o un juego de partes de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 25. para uso en terapia médica.

27. Un método para el tratamiento profiláctico o terapéutico de un paciente que sufre de o es susceptible a, arteriosclerosis cuyo método comprende la administración al paciente de una cantidad total terapéuticamente efectiva de:

- (i) un beta-bloqueador en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable en conjunción con**
- (ii) un agente que reduce el colesterol en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.**

28. El método de acuerdo con la reivindicación 27, donde la administración del beta-bloqueador y el agente que reduce el colesterol es simultánea, separada o secuencial.

29. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones

28 57

27 a 28, donde el beta-bloqueador es metoprolol o una sal farmacéuticamente aceptable o su solvato, o un solvato de una sal tal.

30. El método de acuerdo con la reivindicación 29, donde el beta-bloqueador es succinato de metoprolol, tartrato de metoprolol o fumarato de metoprolol.

31. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 27 a 30, donde el agente que reduce el colesterol es un inhibidor de reductasa HMG-CoA.

32. El método de acuerdo con la reivindicación 31, donde el inhibidor de reductasa HMG-CoA es (E)-7[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil (metilsulfonil)-amino]-pirimidin-5-yl](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enólico o una sal farmacéuticamente aceptable, especialmente sodio o calcio, o su solvato, o un solvato de una sal tal.

33. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 27 a 32, donde la relación molar entre el beta-bloqueador y el agente que reduce el colesterol se encuentra dentro del rango de desde alrededor de 1 000:1 hasta alrededor de 1:1 000, particularmente desde 300:1 hasta 1:300.

34. Un método para el tratamiento profiláctico o terapéutico de un paciente que sufre de, o es susceptible a, arteriosclerosis cuyo método comprende la administración al paciente de una formulación tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 13.

35. Un método de acuerdo con la reivindicación 34, donde el paciente sufre de, o es susceptible a, hipercolesterolemia o hiperlipoproteinemia.

36. El uso de una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 13, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico de arteriosclerosis.

37. El uso de acuerdo con la reivindicación 36, donde el paciente sufre de o es susceptible a, hipercolesterolemia o hiperlipoproteinemia.

38. El uso de acuerdo con la reivindicación 36 o 37 donde el beta-bloqueador es metoprolol o una sal farmacéuticamente aceptable o su solvato, o un solvato de una sal tal.

39. El uso de acuerdo con la reivindicación 38, donde el beta-bloqueador es succinato de metoprolol tartrato de metoprolol o fumarato de metoprolol.

40. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 39, donde el agente que reduce el colesterol es un inhibidor de reductasa HMG-CoA.

41. El uso de acuerdo con la reivindicación 40, donde el inhibidor de reductasa HMG-CoA es (E)-7-[4(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metil sulfonil)-amino]-pirimidin-5-il](3R,5S)3,5-dihidroxihept-6-ácido enólico o a sal farmacéuticamente aceptable, especialmente sodio o calcio, o su solvato, o un solvato de una sal tal.

42. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 41, donde la relación molar entre el beta-bloqueador y el agente que reduce el colesterol está en el rango de desde alrededor de 1 000:1 hasta alrededor de 1: 1 000, particularmente desde 300: 1 a 1:300.

30 59

43. El uso de una combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 13, o un juego de partes de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 25, para uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico de un paciente que sufre de, o es susceptible a, arteriosclerosis.