

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 04-002.848

Solicitud de patente titulada: "COMBINACIÓN DE UN AGONISTA DEL RECEPTOR DE ALDOSTERONA CON UN INHIBIDOR DE LA HMG CoA REDUCTASA"

Solicitante: PHARMACIA CORPORATION.

RESPUESTA A LA OPOSICIÓN NOTIFICADA POR FIJACION EN LISTA No. 130
DE FECHA 31 DE MARZO DE 2006, OFICIO No. 3794

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante la oposición interpuesta por el Sr. José Luis Reyes Villamizar, actuando como apoderado de la sociedad LAFRANCOL S.A., en los siguientes términos:

1. En primer lugar me permito resumir los argumentos expuestos por el Oponente como sigue:

a- Inicialmente el Oponente señala que la publicación WO99/11259 (D1) revela composiciones farmacéuticas que comprenden amlodipino y atorvastatina o una sal de la misma, junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. De la simple comparación entre la anterioridad citada y la presente solicitud el oponente concluye que en ambos casos se refiere a combinaciones de fármacos con actividad antihipertensiva (incluidos diuréticos) junto con

inhibidores de la HMG-CoA como atorvastatina, entre otras, por lo que la materia reivindicada carecería de nivel inventivo.

b- Continúa el Oponente indicando que la presente solicitud reclama kits terapéuticos para el tratamiento de diversos trastornos. La idea de presentar dos fármacos en forma de kit, ya se había revelado en D1 lo que resta nivel inventivo a la presente solicitud.

c- Adicionalmente el Oponente argumenta que los rangos de dosificación de los compuestos incluidos en la presente invención, un antagonista del receptor de aldosterona y un antagonista de la HMG-CoA reductasa, además de versar sobre el uso para el tratamiento terapéutico, lo cual está explícitamente prohibido por la norma andina, restringe a los médicos y desarrolladores de medicamentos de la posibilidad de proponer y utilizar formulaciones de eplerenona o espironolactona entre otros, con una dosis en el rango de 0.75 y 200mg de atorvastatina, simvastatina, pravastatina, rosuvastatina, entre otros, con una dosis en el rango entre 0.05 y 100mg.

La formulación de los rangos precedentes es un paso previo a la formulación y resulta obvio para una persona con medianos conocimientos técnicos en la materia, por lo tanto, carece de nivel inventivo.

d- Por último, el Oponente advierte que el artículo "Interactions with hydroxymethylglutaryl-coenzyme and reductase inhibitors", publicado en el American Journal of Health System Pharmacy, Vol. 52, Issue 15, 1639-1645 de 1995 (D2), revela que los inhibidores de HMG-CoA pueden presentar interacciones con otros fármacos, probablemente porque sus características farmacocinéticas son distintas.

Según el Oponente esta referencia además de sugerir combinaciones de inhibidores de HMG-CoA reductasa con otros fármacos, lo que resta nivel inventivo a la presente solicitud, demuestra igualmente que estas combinaciones pueden generar interacciones, con lo que se genera el interrogante: ¿ la combinación de antagonistas de aldosterona e inhibidores de HMG-CoA resulta segura para el paciente?, ¿su comportamiento farmacocinético es el adecuado?

e- El Oponente solicita a ese despacho negar el beneficio de patente solicitado con base en los argumentos que él presenta.

2. En primer lugar, y con el propósito de aclarar y definir de manera más concisa el objeto de presente invención, me permito presentar un **CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO**, compuesto por 12 reivindicaciones, que reemplaza en su totalidad el capítulo reivindicatorio originalmente presentado, que comprendía 116 reivindicaciones. La anterior modificación no implica una ampliación de lo reivindicado inicialmente, y de hecho constituye una limitación. En consecuencia, adjunto el recibo de pago correspondiente a la tasa de modificación de la solicitud en trámite.

Así las cosas, el nuevo capítulo reivindicatorio se dirige a combinaciones de eplerenona con un inhibidor de HMG-CoA reductasa, en donde la proporción en peso de los dos componentes es de 10:1 a 1:2, o donde la cantidad del inhibidor de HMG-CoA reductasa se encuentra entre 0.05mg a 100mg y la cantidad de eplerenona esta entre 0.75mg a 200mg. El antecedente para la materia reclamada se encuentra por ejemplo en el Capítulo Descriptivo en:

- Pagina 17, líneas 3 a 9, página 24, líneas 1 y 2 y en la antigua reivindicación 2.
- Las nueva reivindicación 6 se basa en la tabla 3 de la página 39
- La reivindicación 7 simplemente toma la atorvastatina referida en la lista de la tabla 3.

3. Con respecto a la las objeciones presentadas por el Señor Opositor en relación a la supuesta falta de Nivel Inventivo de la presente invención, me permito manifestar mi desacuerdo con tal afirmación y sustento mi defensa en los siguientes hechos:

a- La presente invención está dirigida a resolver las dolencias de pacientes que no responden satisfactoriamente a terapias farmacológicas convencionales; así las cosas, el solicitante desarrolló un nuevo tipo de combinación compuesta por un antagonista de aldosterona junto con un inhibidor de HMG CoA reductasa.

Tal como se especifica en el capítulo descriptivo de la presente solicitud, la nueva composición reivindicada presenta características ventajosas de efectividad mejorada, mayor potencia y menores requerimientos de dosis de los fármacos incluidos. Adicionalmente, la presente invención proporciona igualmente alta efectividad en la profilaxis o el tratamiento de las condiciones patológicas para las que se indica, con efectos secundarios reducidos en comparación con los métodos convencionales conocidos en el estado de la técnica. Por ejemplo, la presente invención logra disminuir e incluso eliminar los efectos secundarios del inhibidor de HMG CoA reductasa (rabdomiicitis, dolor muscular, enzimas hepáticas elevadas), ya que las

dosis utilizadas de este componente están significativamente reducidas en la combinación reivindicada. Además, el uso de un antagonista de aldosterona proporciona un beneficio adicional directo al prevenir o tratar las disfunciones hepáticas (ascitis y fibrosis hepática).

b- El documento D1 citado por el oponente revela combinaciones farmacéuticas aditivas y sinérgicas de amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con atorvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; kits que contienen dichas combinaciones y métodos para el uso de las mismas.

Como toda persona medianamente versada en la técnica lo sabe, el amlodipino es un fármaco bloqueador de los canales de calcio, útil como agente antihipertensivo y como agente antiisquémico, valioso para el tratamiento de falla cardíaca congestiva. Ahora bien, la hipertensión frecuentemente coexiste con la hiperlipidemia, y ambas son consideradas como factores de riesgo mayores en el desarrollo de enfermedades cardíacas, resultando prácticamente de manera inevitable en eventos cardíacos adversos.

Sin embargo, D1 no hace referencia alguna a composiciones que comprenden antagonistas de aldosterona (como la eplerenona), como sí lo propone la presente solicitud. De nuevo, la invención reivindicada reclama combinaciones de un inhibidor de HMG CoA reductasa con un agente antihipertensivo. Aunque los antagonistas de aldosterona son efectivamente agentes antihipertensivos debido a su actividad de bloqueo del transporte de sodio dependiente de aldosterona en el túbulo distal del riñón, lo que contribuye a reducir los enemas, su mecanismo de acción es completamente diferente al de los agentes antihipertensivos aplicados por D1, que usa el amlodipino, cuya acción antihipertensiva se ejerce por bloqueo de los canales de calcio.

Así las cosas, D1 enseña que los agentes bloqueadores de los canales de calcio como el amlodipino, son útiles para tratar la aterosclerosis, sugiriendo adicionalmente que la aterosclerosis puede ser tratada con una combinación de amlodipino y un agente reductor de lípidos. Por lo tanto, según D1, hay evidencia suficiente de que los bloqueadores de calcio actúan sinérgicamente con los agentes reductores de lípidos; es más, D1 cita referencias que revelan por ejemplo el uso de amlodipino en combinación con lovastatina para el tratamiento de aterosclerosis. Sin embargo, D1 no sugiere que los efectos patogénicos provenientes de la actividad mineralocorticoide endógena, especialmente en presencia de dislipidemia, puedan ser tratados usando un antagonista de receptores de aldosterona combinado con un inhibidor de

5
177

HMG CoA reductasa, donde el antagonista de receptores de aldosterona sea específicamente un compuesto epoxi-esteroidal como la eplerenona.

En conclusión, una persona medianamente versada en la materia con conocimiento de D1, no hubiera propuesto combinaciones de un antagonista del receptor de aldosterona y un inhibidor de la HMG CoA reductasa para el tratamiento de condiciones cardiovasculares. Por el contrario, una persona versada en el arte, siguiendo las enseñanzas de D1, estaría motivada a combinar un inhibidor de HMG CoA reductasa con un bloqueador de los canales de calcio (diferente al amlodipino), pero nunca un antagonista del receptor de aldosterona.

Adicionalmente, D1 no conduce a la predicción de los efectos mejorados logrados con las combinaciones reclamadas en la presente solicitud, como por ejemplo, la efectividad mejorada, la potencia aumentada y la reducción de requerimientos de dosis. Por todo lo anterior, D1 no afecta el nivel inventivo de la presente invención.

c- D2 menciona diversas interacciones medicamentosas de inhibidores de HMG CoA, como la lovastatina, la simvastatina, la pravastatina y la fluvastatina, en particular con ciclosporina, eritromicina, altas dosis de niacina o gembifrozil, lo que puede producir miopatías con o sin rabdomiocitis. D2 revela además que los inhibidores de HMG CoA reductasa interactúan también con agentes secuestradores de ácidos biliares, anticoagulantes cumarínicos y fármacos cardiovasculares, alterando sus perfiles farmacocinéticos, pero con consecuencias clínicas menores. Si bien D2 menciona la espironolactona, esta referencia no hace mención alguna a la eplerenona; adicionalmente D2 advierte sobre la precaución que debe tenerse cuando se administran inhibidores de HMG CoA reductasa a pacientes recibiendo spironolactona.

Sin embargo, es evidente que no hay indicación alguna en D2 que guiaría a una persona medianamente versada en la materia a proponer la invención reivindicada en la presente solicitud, D2 no sugiere en ningún momento combinaciones de eplerenona con un inhibidor de HMG CoA reductasa; es más, con las enseñanzas de D2 respecto a las debidas precauciones en cuanto al uso de la espironolactona, ninguna persona medianamente versada en la materia hubiera estado motivada a administrar la combinación de la presente invención en pacientes con condiciones cardiovasculares, como lo propone la presente solicitud y logrando los efectos inesperados y mejorados referidos anteriormente.

6198

d- De otra parte, el sistema de patentes no es el organismo responsable de la valoración de la seguridad de los medicamentos. Los productos farmacéuticos son profundamente evaluados por las autoridades de salud (en el caso colombiano el INVIMA), cuya responsabilidad sí es la de determinar los riesgos involucrados en su comercialización y su uso en pacientes. El simple hecho de recibir una patente en ningún momento retira la competencia de la agencia encargada de verificar la idoneidad de un medicamento.

d- Me permito anexar la copia de dos publicaciones que contienen el resumen y un poster en donde se describe el análisis retrospectivo de los resultados del estudio EPHEUSUS¹ usando la eplerenona. Dichos resultados enseñan datos de pacientes a los que se administra eplerenona y una estatina (47% de los pacientes) que se comparan con datos de pacientes a los que se administra solamente la eplerenona (53%). El objetivo del estudio fue precisamente evaluar el efecto de la eplerenona.

La conclusión de este estudio retrospectivo demuestra que la eplerenona provee excelentes beneficios en la morbilidad y la mortalidad de todos los pacientes tratados, pero el beneficio es innegablemente mayor en los pacientes que recibieron la eplerenona en combinación con una estatina. Por ejemplo, la tasa de eventos relacionados con muerte cardíaca súbita (uno de los objetivos primarios en el ejemplo 11 de la descripción) fue de 6.7% en pacientes que no recibían ni eplerenona ni estatina, esta tasa se redujo a 6.2% en los pacientes que recibían eplerenona solamente (reducción del riesgo en un 10%), pero además fue sorpresivamente reducida a 3.4% (reducción del riesgo en un 37%) en pacientes que recibían la eplerenona acompañada de una estatina.

Debe entenderse que este mejoramiento sustancial en la muerte súbita cardíaca es especialmente inesperado en tratamientos que comprenden una estatina, debido al mecanismo de acción de este tipo de fármacos. Las estatinas reducen los niveles de lipoproteína (LDL) circulante, que son un factor de riesgo en el desarrollo de placas ateroscleróticas. Sin embargo, no se esperaba que las estatinas produjeran un efecto sobre las condiciones relacionadas con la muerte cardíaca súbita, que se pensaba era causada exclusivamente por las taqui-arritmias ventriculares, en particular en pacientes con enfermedades cardíacas de base como los que participaron en el referido estudio EPHEUSUS, ya que con disminuir los niveles de LDL circulante no se esperaba obtener un efecto benéfico sobre ese tipo de arritmias.

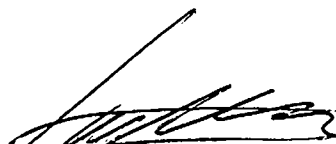
¹ EPHEUSUS: The Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study.

7
199

Los anteriores hechos, sustentados por los resultados de los estudios reportados, demuestran el nivel inventivo de la presente invención y los resultados inesperados obtenidos que no hubieran podido ser anticipados ni derivados del estado de la técnica por una persona medianamente versada en la materia. Por lo tanto, es claro que la presente invención posee el nivel inventivo necesario como para acceder al privilegio de patente de invención reclamado.

4. Con base en todo lo anterior, considero superadas las objeciones que el opositor interpuso contra el nivel inventivo de la presente invención.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexo:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado
- Recibo de Pago.
- Copia de poster y abstract: "The impact OF statin therapy on the efficacy of eplerenone: Results from EPHESUS". Krum H. et al. Poster display I. acute heart failure. June 2005.

8700

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Una combinación que comprende una primera cantidad de eplerenona y una segunda cantidad de un inhibidor HMG CoA reductasa.
2. Una combinación de acuerdo con la Reivindicación 1 en donde la combinación es una forma de dosificación combinada de eplerenona y un inhibidor de la HMG CoA reductasa.
3. Una combinación de acuerdo con la Reivindicación 1 en donde la combinación es un kit que comprende eplerenona y un inhibidor de la HMG CoA reductasa.
4. Una combinación de acuerdo con la Reivindicación 1 en donde la combinación esta en forma de composición farmacéutica que comprende además un vehiculo farmacéuticamente aceptable.
5. Una combinación de acuerdo con la Reivindicación 4 en donde dicha primera cantidad y dicha segunda cantidad juntas comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de dicha eplerenona y dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa.
6. Una combinación de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 en donde dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa se selecciona del grupo que consiste en mevastatina, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, cerivastatina, atorvastatina, rosuvastatina, pitavastatina, y las sales farmaceticamente aceptables, ésteres, ácidos conjugados y profármacos de los mismos.
7. Una combinación de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 en donde dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa es atorvastatina o una sal farmaceuticamente aceptable, un éster, un ácido conjugado o un profármaco de la misma.
8. Una combinación de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7 en donde dicha eplerenona y dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa están presentes en dicha composición en una proporción en peso de aproximadamente 10 a 1 a aproximadamente 1 a 2 de dicha eplerenona a dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa.

9201

9. Una combinación de acuerdo con la Reivindicación 8 en donde dicha proporción en peso es de aproximadamente 5 a 1 a aproximadamente 1 a 1.

10. Una combinación de acuerdo con la Reivindicación 8 en donde dicha proporción en peso es de aproximadamente 2 a 1 a aproximadamente 1 a 1.

11. Una combinación de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10 en donde dicha segunda cantidad de dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa es de aproximadamente 0.05 mg a aproximadamente 100 mg.

12. Una combinación de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11 en donde dicha primera cantidad de eplerenona es de aproximadamente 0.75 mg a aproximadamente 200mg.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176039-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 37,531
FECHA : MAYO 18 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 04-002848- -00007-0000

Fec: 2006-05-29 17:50:50 Dep. 2020 NUECREACIONES

Tra: 11 PATENTEIYII

Eve: 379 FASENACIONALII

Act 449 RESPUESTOPOSICI Folios: 12

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	45832375	18/05/2006	3,063,000.00

***** CONCEPTO *****

NT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	95,000.00
	TOTAL :	\$ 95,000.00

SON: NOVENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

were randomized 3-14 days after the index AMI to EPL (25 mg titrated to 50 mg QD; n=3319) or placebo (PBO; n=3313). Patients were followed for up to 2.5 years (mean=16 months). End point analyses were performed with a Cox proportional hazards regression model with treatment group as the only factor, stratified by geographic region. Treatment-by-HR (≤ 90 / >90 bpm) factor interaction was based on the Wald's test of the interaction term in the Cox model.

The rate of all-cause mortality in PBO-treated patients was 25.2% in those with baseline HR >90 bpm and 15.9% with baseline HR ≤ 90 bpm. Reductions in risk with EPL relative to PBO according to baseline HR are in Figure. Although most of the treatment-by-factor interaction P-values were not significant, the reduction in risk for SCD in patients with HR >90 bpm was greater compared to patients with HR ≤ 90 bpm (treatment-by-factor interaction P-value=0.04).

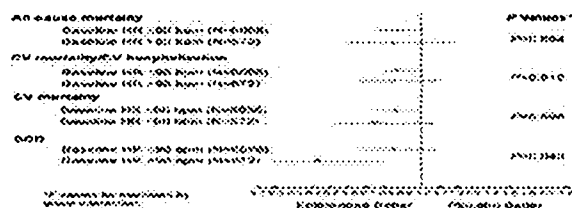


Figure 1. Relative Risk of End points by Baseline HR.

At an average of 16 months of follow-up, EPL treatment demonstrated a consistent effect on the risk of ACM, CVM/H, and CVM in EPHEUS patients with baseline HR ≤ 90 and >90 bpm. While EPL treatment reduced the risk of SCD in patients with HR ≤ 90 and >90 bpm, patients with a baseline HR >90 bpm may derive a larger treatment effect for this end point.

56

The impact of statin therapy on the efficacy of eplerenone

H. White¹, J. Banas², D.J. Van Veldhuisen³, M. Aschermann⁴, A. Koren⁵, R. Mukherjee³, B. Pitt⁶ on behalf of EPHEUS Investigators

¹Alfred Hospital, Monash University, Clinical Pharmacology Medicine Dept., Prahan, Australia; ²Morrisstown Memorial Hospital, Department of Cardiovascular Medicine, Morrisstown, NJ, United States of America; ³University Hospital Groningen, Department of Cardiology/Thoraxcenter, Groningen, Netherlands; ⁴Interni klinika, Cardiovascular Center, Prague, Czech Republic; ⁵Pfizer Inc, New York, NY, United States of America; ⁶University of Michigan Medical Center, Alfred Taubman Health Care Center, Ann Arbor, MI, United States of America

In EPHEUS, treatment with eplerenone (EPL) significantly reduced mortality and morbidity in patients with acute myocardial infarction (AMI) and LVSD with signs of heart failure (HF) when used with standard therapies. Because post-AMI HF patients often receive statin therapy, this retrospective analysis evaluated the treatment effect of EPL used concurrently with standard HF treatment in EPHEUS patients w/ and w/out concomitant statin therapy.

Patients w/ post-AMI HF and LVEF $\leq 40\%$ on standard therapy were randomized 3-14 days after index AMI to EPL (25 mg titrated to 50 mg QD; N=3319) or placebo (PBO; N=3313) and followed for up to 2.5 years. The comparative analyses of treatment effects in patients who received statins from baseline (from index AMI up to 14 days post-AMI) and those who did not were performed using a Cox proportional hazards regression analysis stratified by the geographical region. Treatment-by-statin interaction was tested using Cox model.

Patients not on statin therapy appeared to have increased risk for end points compared with those on statins; the rate of all-cause mortality in PBO-treated patients was 19.5% and not on statins and 13.6% in those on statin therapy. Risk reductions with EPL relative to PBO for patients w/ and w/out concomitant statin therapy were similar (P ≥ 0.12) for

each endpoint (Figure 1). There was no evidence of toxicity related to the coadministration of EPL and statins, and the incidence of adverse events with EPL was similar to PBO.

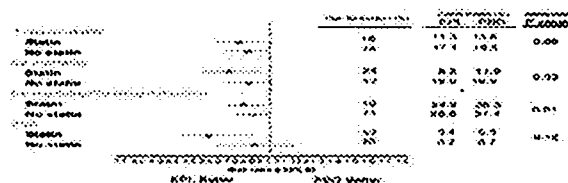


Figure 1. Relative Risk of Endpoints in EPHEUS by Baseline Statin Treatment.

EPL treatment provided mortality and morbidity benefits in post-AMI HF patients w/ and w/out concomitant statin therapy, with greater benefits in those receiving concomitant statin therapy. For each end point, event rates were lower with EPL than PBO, independent of statin treatment.

57

Clinical parameters on admission: can they predict in-hospital heart failure after acute coronary syndromes?

C. Gavina¹, T. Pinho¹, M. Vasconcelos¹, R. Almeida¹, L. Mariano¹, A. Ferreira², M.J. Maciel¹, F. Rocha-Goncalves¹

¹Hospital S. Joao, Cardiology Department, Porto, Portugal; ²Hospital S. Joao, Internal Medicine Department, Porto, Portugal

Introduction: heart failure (HF) is a frequent complication of acute coronary syndromes (ACS) and is associated with poor prognosis. Our goal was to find clinical parameters on admission that could predict HF, thereby helping select the most suitable management strategy.

Methods: we studied 1045 patients (61.4 $\pm$ 12.5 years-old, 71.7% males) consecutively admitted in our cardiology department with ACS. Clinical and laboratory parameters were obtained during the first 48 hours. The outcome was development of clinical signs of HF during hospitalisation.

Results: cardiovascular risk factors were found in a significant proportion of our sample (hypertension in 55.9%, diabetes mellitus in 29.1%, current or previous smoking in 50%, dyslipidaemia in 62.2%, body mass index > 30 Kg/m² in 20%). Forty-three percent of the patients had ACS with ST segment elevation (STEMI) and 40% had left ventricular systolic dysfunction (LVSD). Multivessel and/or left main coronary artery disease were found in 52.3%. Revascularisation was performed in 60.7%. Heart failure occurred in 15.9%. Variables associated with development of HF in univariate analysis were: male sex (OR 0.446, 95%CI 0.317-0.629), age (OR 1.061, 95%CI 1.045-1.068), smoking (OR 0.463, 95%CI 0.328-0.655), hypertension (OR 1.528, 95%CI 1.083-2.157), diabetes (OR 2.639, 95%CI 1.878-3.709), dyslipidaemia (OR 0.531, 95%CI 0.380-0.742), LVSD (OR 8.042, 95%CI 5.378-12.025), STEMI (OR 2.130, 95%CI 1.519-2.987), revascularisation (OR 0.513, 95%CI 0.358-0.736), serum creatinine (OR 1.173, 95%CI 1.044-1.318), hematocrit (OR 0.9, 95%CI 0.871-0.929), glycaemia (OR 1.07, 95%CI 1.05-1.091) and troponin I (OR 1.004, 95%CI 1.002-1.006). Multivariate analysis, using a stepwise binary logistic regression method, revealed that the only ones with independent predictive value were: age (OR 1.056, 95%CI 1.036-1.076), LVSD (OR 6.381, 95%CI 4.009-10.156), STEMI (OR 1.628, 95%CI 1.056-2.510), hematocrit (OR 0.916, 95%CI 0.882-0.952) and glycaemia (OR 1.064, 95%CI 1.039-1.090, for each 10 mg/dl increment). Using the predicted probabilities of this model we constructed a ROC curve. Its AUC was 0.85 (p<0.001 vs ND). Using the best cut-off of predicted probabilities this model showed a sensitivity of 88.3%, specificity of 64.5%, positive predictive value of 33% and negative predictive value of 96.7%.

Conclusion: in-hospital post-ACS heart failure might be predicted on admission using common practice clinical and laboratory data.

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : A61K 31/40 // (A61K 31/40, 31:00)		A1	(11) International Publication Number: WO 99/11260
			(43) International Publication Date: 11 March 1999 (11.03.99)
(21) International Application Number: PCT/IB98/01230		(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) International Filing Date: 11 August 1998 (11.08.98)			
(30) Priority Data: 60/057,276 29 August 1997 (29.08.97) US			
(71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER INC. [US/US]; 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US).			
(72) Inventor; and (75) Inventor/Applicant (for US only): SCOTT, Robert, Andrew, Donald [ZA/US]; 302 Riverside Avenue, Riverside, CT 06878 (US).		Published With international search report.	
(74) Agents: SPIEGEL, Allen, J.; c/o Simpson, Alison, Urquhart-Dykes & Lord, 91 Wimpole Street, London W1M 8AH (GB) et al.			
(54) Title: COMBINATION THERAPY COMPRISING ATORVASTATIN AND AN ANTIHYPERTENSIVE AGENT			
(57) Abstract This invention relates to pharmaceutical combinations of atorvastatin or a pharmaceutically acceptable salt thereof and antihypertensive agents, kits containing such combinations and methods of using such combinations to treat subjects suffering from angina pectoris, atherosclerosis, combined hypertension and hyperlipidemia and to treat subjects presenting with symptoms of cardiac risk, including humans. This invention also relates to additive and synergistic combinations of atorvastatin or a pharmaceutically acceptable salt thereof and antihypertensive agents whereby those synergistic combinations are useful in treating subjects suffering from angina pectoris, atherosclerosis, combined hypertension and hyperlipidemia and those subjects presenting with symptoms of cardiac risk, including humans.			

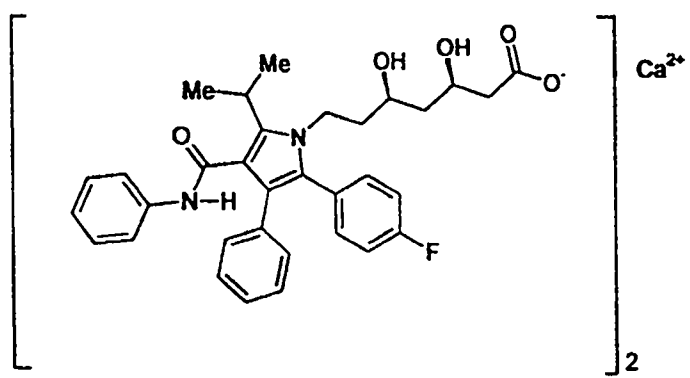
COMBINATION THERAPY COMPRISING ATORVASTATIN AND AN ANTIHYPERTENSIVE AGENT

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

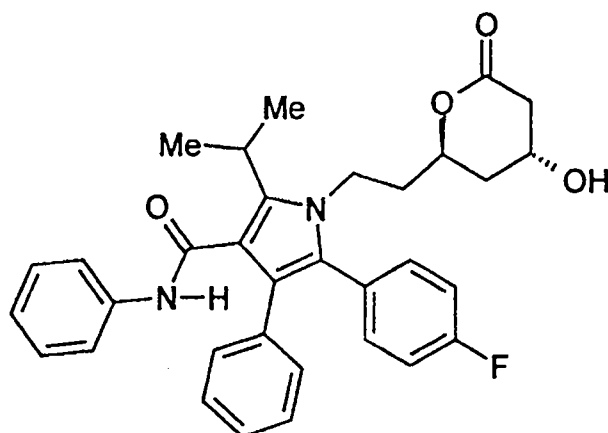
BACKGROUND OF THE INVENTION

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

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



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



and is disclosed in U.S. Patent No. 4,681,893, which is incorporated herein by reference.

5 Several classes of compounds are known to have activity as antihypertensive agents. These include calcium channel blockers, ACE inhibitors, A-II antagonists, diuretics, beta-adrenergic receptor blockers, vasodilators and alpha-adrenergic receptor blockers.

Atherosclerosis is a condition characterized by irregularly distributed lipid deposits in the intima of arteries, including coronary, carotid and peripheral arteries.

10 Atherosclerotic coronary heart disease (hereinafter termed "CHD") accounts for 53% of all deaths attributable to a cardiovascular event. CHD accounts for nearly one-half (about \$50-60 billion) of the total U.S. cardiovascular healthcare expenditures and about 6% of the overall national medical bill each year. Despite attempts to modify secondary risk factors such as, *inter alia*, smoking, obesity and lack of exercise, and

15 treatment of dyslipidemia with dietary modification and drug therapy, CHD remains the most common cause of death in the United States.

High levels of blood cholesterol and blood lipids are conditions involved in the onset of atherosclerosis. It is well known that inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase (HMG-CoA reductase) are effective in lowering the level of

20 blood plasma cholesterol, especially low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), in man (Brown and Goldstein, New England Journal of Medicine, 1981, 305, No. 9, 515-517). It has now been established that lowering LDL-C levels affords protection from coronary heart disease (see, e.g., The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart

25 disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), Lancet, 1994, 344, 1383-

89; and Shepherd, J. et al., Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia, New England Journal of Medicine, 1995, 333, 1301-07).

Angina pectoris is a severe constricting pain in the chest, often radiating from the precordium to the left shoulder and down the left arm. Often angina pectoris is due to ischemia of the heart and is usually caused by coronary disease.

Currently the treatment of symptomatic angina pectoris varies significantly from country to country. In the U.S., patients who present with symptomatic, stable angina pectoris are frequently treated with surgical procedures or PTCA. Patients who undergo PTCA or other surgical procedures designed to treat angina pectoris frequently experience complications such as restenosis. This restenosis may be manifested either as a short term proliferative response to angioplasty-induced trauma or as long term progression of the atherosclerotic process in both graft vessels and angioplastied segments.

The symptomatic management of angina pectoris involves the use of a number of drugs, frequently as a combination of two or more of the following classes: beta blockers, nitrates and calcium channel blockers. Most, if not all, of these patients require therapy with a lipid lowering agent as well. The National Cholesterol Education Program (NCEP) recognizes patients with existing coronary artery disease as a special class requiring aggressive management of raised LDL-C.

Amlodipine helps to prevent myocardial ischemia in patients with exertional angina pectoris by reducing Total Peripheral Resistance, or afterload, which reduces the rate pressure product and thus myocardial oxygen demand at any particular level of exercise. In patients with vasospastic angina pectoris, amlodipine has been demonstrated to block constriction and thus restore myocardial oxygen supply. Further, amlodipine has been shown to increase myocardial oxygen supply by dilating the coronary arteries.

Hypertension frequently coexists with hyperlipidemia and both are considered to be major risk factors for developing cardiac disease ultimately resulting in adverse cardiac events. This clustering of risk factors is potentially due to a common mechanism. Further, patient compliance with the management of hypertension is generally better than patient compliance with hyperlipidemia. It would therefore be

SUMMARY OF THE INVENTION

This invention is directed to a pharmaceutical composition, hereinafter termed "Composition A", comprising:

a. an amount of atorvastatin or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

b. an amount of an antihypertensive agent or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and

c. a pharmaceutically acceptable carrier or diluent;
provided that said antihypertensive agent is not amlodipine or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

This invention is particularly directed to a pharmaceutical composition, hereinafter termed "Composition AA" of Composition A wherein said antihypertensive agent is a calcium channel blocker, an ACE inhibitor, an A-II antagonist, a diuretic, a beta-adrenergic receptor blocker, a vasodilator or an alpha-adrenergic receptor blocker.

This invention is more particularly directed to a pharmaceutical composition, hereinafter termed "Composition AB", of Composition AA comprising the hemicalcium salt of atorvastatin.

This invention is still more particularly directed to a pharmaceutical composition, hereinafter termed "Composition AC", of Composition AB wherein said antihypertensive agent is a calcium channel blocker, said calcium channel blocker being verapamil, diltiazem, mibefradil, isradipine, lacidipine, nicardipine, nifedipine, nimodipine, nisoldipine, nitrendipine or felodipine.

This invention is still more particularly directed to a pharmaceutical composition of composition AC wherein said calcium channel blocker is felodipine or nifedipine.

This invention is also more particularly directed to a pharmaceutical composition of Composition AB wherein said antihypertensive agent is an ACE inhibitor, said ACE inhibitor being benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, perindopril, quinapril ortrandolapril.

This invention is also more particularly directed to a pharmaceutical composition of Composition AB wherein said antihypertensive agent is an A-II antagonist, said A-II antagonist being losartan, irbesartan or valsartan.

This invention is also more particularly directed to a pharmaceutical composition of Composition AB wherein said antihypertensive agent is a diuretic, said diuretic being amiloride or bendroflumethiazide.

5 This invention is also more particularly directed to a pharmaceutical composition of Composition AB wherein said antihypertensive agent is a beta-adrenergic receptor blocker, said beta-adrenergic receptor blocker being carvedilol.

10 This invention is also more particularly directed to a pharmaceutical composition of Composition AB wherein said antihypertensive agent is an alpha-adrenergic receptor blocker, said alpha-adrenergic receptor blocker being doxazosin, prazosin or trimazosin.

15 This invention is also directed to a first pharmaceutical composition, hereinafter termed "Composition B", for use with a second pharmaceutical composition for achieving a therapeutic effect in a mammal in need thereof, which effect is greater than the sum of the therapeutic effect achieved by administering said first and second pharmaceutical compositions separately and which second pharmaceutical composition comprises an amount of atorvastatin or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, said first pharmaceutical composition comprising an amount of an antihypertensive agent or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent; provided that said antihypertensive agent is not amlodipine or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

20 This invention is particularly directed to a pharmaceutical composition, hereinafter termed "Composition BA", of Composition B wherein said antihypertensive agent is a calcium channel blocker, an ACE inhibitor, an A-II antagonist, a diuretic, a beta-adrenergic receptor blocker or an alpha-adrenergic receptor blocker.

This invention is more particularly directed to a pharmaceutical composition, hereinafter termed "Composition BB", of Composition BA wherein said second pharmaceutical composition comprises the hemicalcium salt of atorvastatin.

30 This invention is still more particularly directed to a pharmaceutical composition, hereinafter termed "Composition BC", of Composition BB wherein said antihypertensive agent is a calcium channel blocker, said calcium channel blocker

-8-

being verapamil, diltiazem, mibefradil, isradipine, lacidipine, nicardipine, nifedipine, nimodipine, nisoldipine, nitrendipine or felodipine.

This invention is still more particularly directed to a pharmaceutical composition of Composition BC wherein said calcium channel blocker is felodipine or
5 nifedipine.

This invention is still more particularly directed to a pharmaceutical composition of Composition BB wherein said antihypertensive agent is an ACE inhibitor, said ACE inhibitor being benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, perindopril, quinapril or trandolapril.

10 This invention is still more particularly directed to a pharmaceutical composition of Composition BB wherein said antihypertensive agent is an A-II antagonist, said A-II antagonist being losartan, irbesartan or valsartan.

This invention is also more particularly directed to a pharmaceutical composition of Composition BB wherein said antihypertensive agent is a diuretic, said
15 diuretic being amiloride or bendroflumethiazide.

This invention is also more particularly directed to a pharmaceutical composition of Composition BB wherein said antihypertensive agent is a beta-adrenergic receptor blocker, said beta-adrenergic receptor blocker being carvedilol.

This invention is also more particularly directed to a pharmaceutical
20 composition of Composition BB wherein said antihypertensive agent is an alpha-adrenergic receptor blocker, said alpha-adrenergic receptor blocker being doxazosin, prazosin or trimazosin.

This invention is also directed to a first pharmaceutical composition, hereinafter termed "Composition C", for use with a second pharmaceutical
25 composition for achieving a therapeutic effect in a mammal in need thereof, which effect is greater than the sum of the therapeutic effect achieved by administering said first and second pharmaceutical compositions separately and which second pharmaceutical composition comprises an amount of an antihypertensive agent or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier or
30 diluent, said first pharmaceutical composition comprising an amount of atorvastatin agent or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent; provided that said antihypertensive agent is not amlodipine or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

This invention is particularly directed to a pharmaceutical composition, hereinafter termed "Composition CA", of Composition C wherein said antihypertensive agent is a calcium channel blocker, an ACE inhibitor, an A-II antagonist, a diuretic, a beta-adrenergic receptor blocker or an alpha-adrenergic
5 receptor blocker.

This invention is more particularly directed to a pharmaceutical composition, hereinafter termed "Composition CB", of Composition CA comprising the hemicalcium salt of atorvastatin.

This invention is still more particularly directed to a pharmaceutical
10 composition hereinafter termed "Composition CC", of Composition CB wherein said antihypertensive agent is a calcium channel blocker, said calcium channel blocker being verapamil, diltiazem, mibefradil, isradipine, lacidipine, nicardipine, nifedipine, nimodipine, nisoldipine, nitrendipine or felodipine.

This invention is still more particularly directed to a pharmaceutical
15 composition of Composition CC wherein said calcium channel blocker is felodipine or nifedipine.

This invention is also more particularly directed to a pharmaceutical composition of Composition CB wherein said antihypertensive agent is an ACE inhibitor, said ACE inhibitor being benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril,
20 perindopril, quinapril ortrandolapril.

This invention is also more particularly directed to a pharmaceutical composition of Composition CB wherein said antihypertensive agent is an A-II antagonist, said A-II antagonist being losartan, irbesartan or valsartan.

This invention is also more particularly directed to a pharmaceutical
25 composition of Composition CB wherein said antihypertensive agent is a diuretic, said diuretic being amiloride or bendroflumethiazide.

This invention is still more particularly directed to a pharmaceutical composition of Composition CB wherein said antihypertensive agent is a beta-adrenergic receptor blocker, said beta-adrenergic receptor blocker being carvedilol.

This invention is still more particularly directed to a pharmaceutical
30 composition of Composition CB wherein said antihypertensive agent is an alpha-adrenergic receptor blocker, said alpha-adrenergic receptor blocker being doxazosin, prazosin or trimazosin.

This invention is also particularly directed to a pharmaceutical composition of Composition B wherein said therapeutic effect is antianginal; antiatherosclerotic; antihypertensive and hypolipidemic; or is effective for cardiac risk management.

5 This invention is particularly directed to a pharmaceutical composition of Composition BB wherein said therapeutic effect is antianginal; antiatherosclerotic; antihypertensive and hypolipidemic; or is effective for cardiac risk management.

This invention is also particularly directed to a pharmaceutical composition of Composition C wherein said therapeutic effect is antianginal; antiatherosclerotic; antihypertensive and hypolipidemic; or is effective for cardiac risk management.

10 This invention is also particularly directed to a pharmaceutical composition of Composition CB wherein said therapeutic effect is antianginal; antiatherosclerotic; antihypertensive and hypolipidemic; or is effective for cardiac risk management.

This invention is also directed to a first pharmaceutical composition, hereinafter termed "Composition D", for use with a second pharmaceutical composition for achieving a therapeutic effect in a mammal in need thereof, which effect is greater than the therapeutic effect achieved by administering said first or second pharmaceutical compositions separately and which second pharmaceutical composition comprises an amount of atorvastatin or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, said first
15 pharmaceutical composition comprising an amount of an antihypertensive agent or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, provided that said antihypertensive agent is not amlodipine or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.
20

This invention is particularly directed to a pharmaceutical composition, hereinafter termed "Composition DA", of Composition D wherein said
25 antihypertensive agent is a calcium channel blocker, an ACE inhibitor, an A-II antagonist, a diuretic, a beta-adrenergic receptor blocker or an alpha-adrenergic receptor blocker.

This invention is more particularly directed to a pharmaceutical composition, hereinafter termed "Composition DB", of Composition DA wherein said second
30 pharmaceutical composition comprises the hemicalcium salt of atorvastatin.

-11-

This invention is also particularly directed to a pharmaceutical composition of Composition D wherein said therapeutic effect is antianginal; antiatherosclerotic; antihypertensive and hypolipidemic; or is effective for cardiac risk management.

This invention is also directed to a pharmaceutical composition of
5 Composition DB wherein said therapeutic effect is antianginal; antiatherosclerotic; antihypertensive and hypolipidemic; or is effective for cardiac risk management.

This invention is also directed to a first pharmaceutical composition, hereinafter termed "Composition E", for use with a second pharmaceutical composition for achieving a therapeutic effect in a mammal in need thereof, which
10 effect is greater than the therapeutic effect achieved by administering said first or second pharmaceutical compositions separately and which second pharmaceutical composition comprises an amount of an antihypertensive agent or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, said first
15 pharmaceutical composition comprising an amount of atorvastatin or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, provided that said antihypertensive agent is not amlodipine or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

This invention is particularly directed to a pharmaceutical composition, hereinafter termed "Composition EA", of Composition E wherein said
20 antihypertensive agent is a calcium channel blocker, an ACE inhibitor, an A-II antagonist, a diuretic, a beta-adrenergic receptor blocker or an alpha-adrenergic receptor blocker.

This invention is more particularly directed to a pharmaceutical composition, hereinafter termed "Composition EB", of Composition EA comprising the hemicalcium
25 salt of atorvastatin.

This invention is also particularly directed to a pharmaceutical composition of Composition E wherein said therapeutic effect is antianginal; antiatherosclerotic; antihypertensive and hypolipidemic; or is effective for cardiac risk management.

This invention is also particularly directed to a pharmaceutical composition of
30 Composition EB wherein said therapeutic effect is antianginal; antiatherosclerotic; antihypertensive and hypolipidemic; or is effective for cardiac risk management.

This invention is also directed to a kit, hereinafter termed "Kit A", for achieving a therapeutic effect in a mammal comprising:

-12-

a. an amount of atorvastatin or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent in a first unit dosage form;

b. an amount of an antihypertensive agent or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent in a second unit dosage form; and

c. container means for containing said first and second dosage forms, provided that said antihypertensive agent is not amlodipine or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

10 This invention is particularly directed to a kit, hereinafter termed "Kit AA", of Kit A comprising the hemicalcium salt of atorvastatin.

This invention is more particularly directed to a kit, hereinafter termed "Kit AB", of Kit AA wherein said antihypertensive agent is a calcium channel blocker, an ACE inhibitor, an A-II antagonist, a diuretic, a beta-adrenergic receptor blocker or an alpha-adrenergic receptor blocker.

15 This invention is still more particularly directed to a kit of Kit AB wherein said therapeutic effect is antianginal; antiatherosclerotic; antihypertensive and hypolipidemic; or is effective for cardiac risk management.

This invention is also directed to a method, hereinafter termed "Method A", for treating a mammal in need of therapeutic treatment comprising administering to said mammal

(a) an amount of a first compound, said first compound being atorvastatin or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and

(b) an amount of a second compound, said second compound being an antihypertensive agent or a pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein said first compound and said second compound are each optionally and independently administered together with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, provided that said antihypertensive agent is not amlodipine or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

30 This invention is particularly directed to a method, hereinafter termed "Method AA", of Method A comprising the hemicalcium salt of atorvastatin.

This invention is more particularly directed to a method, hereinafter termed "Method AB", of Method AA wherein said antihypertensive agent is a calcium channel

-13-

blocker, an ACE inhibitor, an A-II antagonist, a diuretic, a beta-adrenergic receptor blocker, or an alpha-adrenergic receptor blocker.

This invention is also particularly directed to a method, hereinafter termed "Method AC", of Method A wherein said first compound and said second compound
5 are administered sequentially in either order.

This invention is also particularly directed to a method, hereinafter termed "Method AD", of Method A wherein said first compound and said second compound are administered simultaneously.

This invention is still more particularly directed to a method, hereinafter
10 termed "Method AE", of Method AB wherein said first compound and said second compound are administered sequentially in either order.

This invention is still more particularly directed to a method, hereinafter termed "Method AF", of Method AB wherein said first compound and said second compound are administered simultaneously.

15 This invention is also particularly directed to a method of Method A wherein said therapeutic treatment comprises antihypertensive and antihyperlipidemic treatment.

This invention is also particularly directed to a method of Method AE wherein said therapeutic treatment comprises antihypertensive and antihyperlipidemic
20 treatment.

This invention is also particularly directed to a method of Method AF wherein said therapeutic treatment comprises antihypertensive and antihyperlipidemic treatment.

This invention is also particularly directed to a method of Method A wherein
25 said therapeutic treatment comprises antianginal treatment.

This invention is also particularly directed to a method of Method AE wherein said therapeutic treatment comprises antianginal treatment.

This invention is also particularly directed to a method of Method AF wherein said therapeutic treatment comprises antianginal treatment.

30 This invention is also particularly directed to a method of Method A wherein said therapeutic treatment comprises cardiac risk management.

This invention is also particularly directed to a method of Method AE wherein said therapeutic treatment comprises cardiac risk management.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
CARLOS R. OLARTE
Apoderado

ASUNTO	Radicación	04002848
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio	09868
	Folios	222

Patente de Invención	☐	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☐	Cap. I	☐ Cap. II ☐
No. Sol. Internacional	PCT/US02/22896		
Fecha de Presentación Internal.	18/07/2002		

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 43 a 115
- 1.2. Reivindicaciones: Folios 116 a 133 Como se radicó inicialmente
Folios 200 a 201 Modificadas como respuesta a la oposición
- 1.3. Oposiciones: Folios 170 a 189
Nombre(s) del opositor(es) **LAFRANCOL S.A.**
- 1.4. Prioridad: Fecha: 19/07/2001, país: US, número: 60/306,336
- 1.5. Respuesta del solicitante Folios: 193 a 199

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: **COMBINACIÓN DE UN AGONISTA DEL RECEPTOR DE ALDOSTERONA CON UN INHIBIDOR DE LA HMG**. Número de folio: 1

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en procedimientos para el tratamiento y/o profilaxis de uno o más efectos patogénicos en un sujeto que surgen a partir de o son exacerbados por actividad mineralocorticoide endógena, especialmente en presencia o susceptibilidad de dislipidemia. Particularmente la invención se refiere al uso de un antagonista del receptor de aldosterona combinado con el uso de un inhibidor de la HMG CoA reductasa para el tratamiento de trastornos relacionados con el sistema cardiovascular, inflamación, sistema neurológico, músculo-esquelético, metabólicos, endocrinos, dermatológicos y oncológicos.

Reivindicaciones 1 - 12: Combinación que comprende:

- una primera cantidad del antagonista del receptor de aldosterona **eplerenona** en forma de dosificación combinada y
- una segunda cantidad de **un inhibidor HMG CoA reductasa** como kit con el primer componente que puede ser: Mevastatina, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, cerivastatina, atorvastatina, rosuvastatina, pitavastatina.
- además opcionalmente comprende **un vehículo**.
- Las proporciones de dicha combinación están de 10:1 aproximadamente 1:2 de dicha eplerenona a dicho inhibidor de HMG CoA reductasa o de 5:1 a 1:1 o de 2:1 a 1:1.
- Con cantidades de HMG CoA reductasa de aproximadamente 0.05 mg a aproximadamente 100 mg.
- Con cantidades de eplerenona de aproximadamente 0.75 mg a aproximadamente 200 mg.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de combinaciones terapéuticas con fármacos mejorados especialmente para pacientes que no responden satisfactoriamente a terapias con fármacos convencionales y además la frecuencia cada vez mayor de efectos patogénicos sugiere que se necesitan intervenciones y estrategias terapéuticas más nuevas para reemplazar o complementar aproximaciones actuales.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una nueva terapia con fármacos que comprende la administración de uno o más compuestos que son antagonistas de la aldosterona junto con el uso de uno o más compuestos inhibidores de la HMG CoA reductasa para el tratamiento de uno o más de dichos efectos patogénicos que surgen a partir de o son exacerbados por actividad mineralocorticoide endógena en sujetos susceptible a dislipidemia con eficacia, potencia aumentada y/o requerimientos reducidos de dosificación para los compuestos activos.

Clasificación Internacional de Patentes (IPC.): A61K45/06

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

Una vez revisado el capítulo reivindicatorio esta dependencia encuentra:

- Reivindicación 5: Se pretende proteger una combinación de la cual no es posible saber su composición puesto que las cantidades de sus componentes se declaran como “cantidad terapéuticamente efectiva” lo cual no es claro ni conciso.
- El solicitante no es claro cuando incluye en sus reivindicaciones los compuestos: **“sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, ácidos conjugados y profármacos”**. Al realizar la lectura del capítulo reivindicatorio, se encuentra que las frases resultan imprecisas, dado que no especifican con exactitud el(los) compuesto(s) a los cuales se refiere con dichos términos por lo tanto no se aceptan tal como aparecen.

El objeto de la solicitud no es claro e incumple así mismo con el requisito de concisión, dadas las observaciones esbozadas en los numerales precedentes. En este sentido se requiere al interesado para que realice las modificaciones correspondientes a fin de subsanar las no conformidades encontradas por este Despacho.

4. Unidad de invención (artículo 25 D 486)

Reivindicación 3: Se refiere a un kit que consta de una combinación de eplerenona y un inhibidor de la HMG CoA reductasa. Los componentes del kit (frasco, composición, empaque, instrucciones) pertenecen a diferentes campos técnicos de manera que no dan cabida al principio de unidad de invención.

5. Análisis de la(s) Oposición(es): (artículo 43 D. 486):

Después de la lectura de los argumentos presentados por parte de LAFRANCOL S.A. así como de la respuesta por parte del solicitante se concluye lo siguiente:

La oposición presentada por LAFRANCOL S.A. se fundamenta en que el documento WO 99/11259 enseña una combinación farmacéutica que comprende atorvastatina (antihipertensivo) y amlodipino (antianginoso) o sales de adición de cada uno, kits y un método para emplearlas en tratamiento de angina, aterosclerosis, hipertensión combinada e hiperlipidemia y síntomas de riesgo cardíaco, el documento se refiere a la combinación de un fármaco que presenta actividad antihipertensiva, teniendo el fármaco de la solicitud además actividad diurética como es la espironolactona y falla cardíaca congestiva en el caso de la eplerenona junto con inhibidores de la HMG CoA como atorvastatina por ende, la solicitud pretendida carece de nivel inventivo. Además argumenta que los rangos de dosificación de los compuestos incluidos en la solicitud además de versar sobre el uso para el tratamiento terapéutico restringe al cuerpo médico y desarrolladores de medicamentos y resulta obvio para una persona con medianos conocimientos técnicos y por último que se ha revelado que los inhibidores de HMG-CoA reductasa pueden presentar interacciones con otros fármacos.

El solicitante argumenta en su respuesta a las objeciones de LAFRANCOL S.A.

que el documento WO 99/11259 no enseña fármacos antihipertensivos tipo antagonistas de aldosterona como la eplerenona y que teniendo actividad igualmente antihipertensiva como los citados en el documento, su mecanismo de acción es diferente al amlodipino así mismo D₂ tampoco hace mención alguna a la eplerenona y no hay alguna indicación que guiaría a una persona medianamente versada en la materia a proponer la invención reivindicada en la presente solicitud adicionalmente objeta que el sistema de patentes no es el organismo responsable de la valoración de la seguridad de los medicamentos sino las autoridades de salud como el INVIMA.

En respuesta a las oposiciones el solicitante repite los argumentos arriba descritos por el opositor en cuanto al documento WO 99/11259 y sustenta que la invención está dirigida a resolver las dolencias de pacientes que no responden satisfactoriamente a terapias convencionales proporcionando alta efectividad en las condiciones patológicas, con efectos secundarios y dosis reducidas y con un beneficio adicional al prevenir o tratar las disfunciones hepáticas. Finalmente, presenta modificaciones y restricciones en el capítulo reivindicatorio y anexa un estudio EPHESUS que corrobora los efectos ventajosos del antihipertensivo eplerenona con una estatina.

Teniendo en cuenta lo anterior, en las oposiciones se demuestra que anterior a la fecha de prioridad reivindicada, el estado de la técnica muestra de manera clara que ya se consideraban las combinaciones entre estatinas y antihipertensivos antianginosos bloqueadores de los canales del Calcio tipo "amlodipino" pero no con antihipertensivos antagonistas del receptor de aldosterona tipo "eplerenona" con resultados sorprendentes claramente ventajosos sobre el paciente como lo muestran los estudios del año 2005 anexados con una tasa notablemente reducida de muerte cardiaca súbita en aquellos pacientes que recibían la combinación de medicamentos ahora reivindicada.

En cuanto a la respuesta del solicitante, se están corroborando características específicas mediante estudios puntuales anexados demostrando su nivel inventivo con respecto a las anterioridades presentadas por el opositor.

En conclusión, los documentos WO 99/11259 y Therapeutic compositions comprising Amlodipin and atorvastatin presentados en la oposición no son relevantes y no se tendrán en cuenta para la evaluación de la patentabilidad de la presente solicitud.

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 19/07/2001

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación*
D ₃	WO 99/11260	COMBINATION THERAPY COMPRISING ATORVASTATIN AND AN ANTIHYPERTENSIVE AGENT	11/03/1999

7. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

7.1. Novedad (artículo 16 D486)

Se han encontrado las referencias D₁, D₂ y D₃ citadas por el opositor en el ítem 5 y encontradas por este despacho, las cuales son las más cercanas al estado de la técnica, pero no afectan la novedad de la solicitud por las causas ya mencionadas allí mismo.

7.2. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

Reivindicaciones 1 - 12: Combinación que comprende:

- antagonista del receptor de aldosterona eplerenona
- inhibidor HMG CoA reductasa que puede ser: Mevastatina, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, cerivastatina, atorvastatina, rosuvastatina, pitavastatina.
- un vehículo.

El documento más cercano del Estado de la Técnica para dicha combinación es:

D₃ que enseña combinaciones de atorvastatina y agentes antihipertensivos para tratar pacientes que sufren angina pectoris, aterosclerosis, combinados con hipertensión e hiperlipidemia, riesgo cardiaco. También se relacionan combinaciones aditivas y sinérgicas de atorvastatina y antihipertensivos (Ver folios: 205-216).

CARACTERÍSTICAS REIVINDICADAS	D ₃
antagonista del receptor de aldosterona eplerenona en forma de dosificación combinada	<i>Se encuentra incluido el compuesto pero no se menciona específicamente la combinación con un inhibidor de HMG CoA reductasa</i>
un inhibidor HMG CoA reductasa: Mevastatina, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, cerivastatina, atorvastatina, rosuvastatina, pitavastatina	Si
un vehículo	Si

La única **diferencia con D₁** es que esta solicitud **menciona un compuesto antagonista del receptor de aldosterona específico combinado con atorvastatina** combinación que concede un efecto técnico inesperado o una ventaja que otorga un salto tecnológico ventajoso excepcional según los estudios anexados (folios 203-204).

De esta forma el Problema Técnico Objetivo fundamental de la Invención Reivindicada se define como una combinación sinérgica con un efecto inesperado benéfico para el paciente pues un experto en la materia no llegaría de forma obvia a concluir que combinando el antihipertensivo eplerenona con un antihiperlipemiente podría reducir de forma sorprendente el porcentaje de muerte súbita cardíaca.

Por consiguiente, de acuerdo a las consideraciones expuestas anteriormente no podría resultar obvio el diseño de este tipo de combinaciones para un experto en la materia por lo cual no se afecta el nivel inventivo de la solicitud.

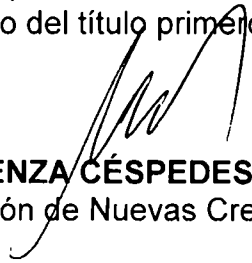
8 Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D ₃	WO 99/11260	-	-

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de 60 días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

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


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 01 AGO 2008

CONCEPTO TÉCNICO No. 1684	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202087
-------------------------------------	--



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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
CARLOS R. OLARTE
Apoderado

ASUNTO	Radicación	04002848
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	00889
	Folios	223

Como resultado del examen de búsqueda de anterioridades y con fundamento en el artículo 46 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. SOLICITUD DE SUMINISTRO DE INFORMACIÓN

Como consecuencia de la búsqueda de anterioridades de materia relacionada con la de la presente invención, se determinó que existen en el estado de la técnica los siguientes documentos, que eventualmente afectarían los requisitos de patentabilidad de esta solicitud:

- CONTROVERSIES IN CARDIOLOGY AND CARDIAC SURGERY IN AFRICA" SAMJ. SOUTH AFRICAN MEDICAL JOURNAL – SAMT. SUID- AFRIKANNSE MEDIESE TIDSKRIF, PINELANDS, SA, vol. 91, no. 4, April 2001 (2001-04), page 290, 292, 294, 296 XP 001118752 ISSS: 0256-9574 page 292-294
- GARNETT W R: "INTERACTIONS WITH HYDROXYMETHYLGLUTARYL – COENZYME A REDUCTASE INHIBITORS" AMERICAN JOURNAL OF HEALTH – SYSTEM PHARMACY, XX, XX, vol. 52, 1 august 1995 (1995-08-01), pages 1639-1645, XP002941324 ISSN: 1079 – 2082. page 1643

Siendo que las publicaciones referenciadas hacen parte del resultado del examen de búsqueda realizado para la solicitud WO 03/007993 equivalente a esta solicitud colombiana aquí estudiada, y no siendo viable la consecución de dichos artículos por este despacho, se requiere que el solicitante, en virtud de lo establecido en el artículo 46 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, proporcione las publicaciones completas, con lo que podrá realizarse un análisis absoluto de la patentabilidad de la invención correspondiente a la presente solicitud.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto (5), del título primero de la circular única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 01 AGO. 2008

CONCEPTO TÉCNICO
No. 1684

EXAMINADOR TÉCNICO
Código No. 202087