

7 I



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 04-123478
54. TÍTULO COMBINACIÓN FARMACÉUTICA EN UNA
NUOVA FORMA FARMACÉUTICA ÚTIL EN LA HIPERTENSION
ARTERIAL Y EN LA INSUFICIENCIA CORONARIA
CRÓNICA ESTABLE.
51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL 51 A 61 K³¹/44.
71. SOLICITANTE BIOSINTETICA FARMACÉUTICA LTDA.
- DOMICILIO SÃO PAULO (BRASIL)
74. APODERADO Jaime Eduardo Delgado V.
22. BOGOTÁ, D. C., Diciembre 9/04.

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 04123478 00000000 Folios: 57
 Fecha (MM): 2004-12-09 15:57:01
 Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS COLACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE 2000-3

1

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

2

SOLICITANTE

Nombre: BIOSINTÉTICA FARMACÉUTICA LTDA.

Dirección: Avenida das Nações Unidas, 22.248,
Jurubatuba, Brazil

Teléfono: Fax:
E-mail:

Nacionalidad o Domicilio: SAO PAULO (BRASIL)

Lugar de Constitución: SAO PAULO (BRASIL)

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

Dirección: Avenida 22 No. 37 - 31 Oficina 202

Teléfono: 244 40 96 - 369 06 24 Fax: 244-2486
E-mail: mde@mdelaw.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número: TP

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: OMILTON VISCONDE JÚNIOR

Dirección: R. Major José Mariotto Ferreira, 167 -
AP. 51 Sao Paulo SP.

Nacional o Domicilio SAO PAULO (BRASIL)

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número:

5

Título (54)

COMBINACIÓN FARMACÉUTICA EN UNA NUEVA FORMA
FARMACÉUTICA ÚTIL EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL
Y EN LA INSUFICIENCIA CORONARIA CRÓNICA ESTABLE

6

Clasificación Internacional (51)

A61K 31/44

7

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

BRASIL

DIC. 9 DE 2003

PI 0304956-8

8

Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los:

6 meses

12 meses

18 meses

☒

Otro

☐

9

Comprobante de pago No.

04-88,160

Fecha: NOVIEMBRE 11 DE 2.004

PRIORIDAD 04-94989.

Diciembre 9 de 2.004

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Certificado de la fecha de presentación de la solicitud prioridad expedida por la autoridad correspondiente y una copia certificada de la primera solicitud
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Resumen
- ☒ Descripción de la invención.
- ☒ Una o más reivindicaciones.
- ☐ Dibujos y/o planos necesarios
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12X12 y 6X6 cm.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas, parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

11

12

Nombre: THINE EDUARDO DELGADO V.

Firma:

C.C. 19'270.956 de B/TA T.P. 43308 CST

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

Este recibo debe ser utilizado
Unicamente para tramites de
Mario Delgado Echeverry e Hija
Marca: _____
Expediente: _____

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 04123478 00000000 Folios: 57
Fecha (GMS): 2004-12-09 15:57:01
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

MIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 08,160
FECHA : NOVIEMBRE 11 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
MARIO DELGADO ECHEVERRY	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	31684521	11/11/2004	1,235,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. REMISIVO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

PRIORIDAD PATENTE
Biosintética Farmacéutica LTDA

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicación : 04123478 00000000

Folios: 57

Fecha (MM): 2004-12-09 16:57:01

Trámite : 002 PATENTES / 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 94,989
FECHA : DICIEMBRE 9 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
MARIO DELGADO ECHEVERRY	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030-00110-6	31557180	09/12/2004	2,694,000.00

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

CANT. REENTISTADO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	02 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN MU	118,000.00
	TOTAL :	118,000.00

SOM: CIENTO DIEZ Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

CONSULADO

DE COLOMBIA EN SAO PAULO

N.º 176

EL SUSCRITO CONSUL GENERAL DE COLOMBIA, vistos los documentos presentados por los interesados, CERTIFICA: Que el señor Roberto Leite de Oliveira quien como ESCRIBIENTE AUTORIZADO autentico la firma del signatario del poder presentada, ejercio en la fecha las funciones legales y su firma corresponde a la registrada en este Consulado: Que la compañía BIOSINTETICA FARMACEUTICA LTDA es una Sociedad constituida de acuerdo con las leyes de BRASIL y cumple su objeto en la forma a las mismas: Que el señor OMILTON VISCARDI JUNIOR, MARCEL VISCARDI quien es el representante de BIOSINTETICA FARMACEUTICA LTDA de la ciudad comprata conferido(n) el poder presentada y cuya(s) firma(s) legal(es) autentica(n) ante NOT. 13 SAO PAULO, SP representante(s) legal(es) en este pais.

El Consulado no asume responsabilidad por el contenido del documento.

Sao Paulo, 12-07-2004

DERECHOS US\$ 2800 (VINTI OCHO DOLARES)

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE

"Si está inconforme con el servicio prestado, dirijase al Area de Quejas y Reclamos del Ministerio de Relaciones Exteriores, Carrera 6 N.º 9-46, Bogotá, D.C., Colombia; email: cquejas@minterio.gov.co"



Martina Lafaurie
MARTHA LAFURIE DE AREVALO
CONSUL GENERAL

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 JUL 15 A 10:09

MCB
Jefe de Legalizaciones
BOGOTA D.C.

240378
Martina Lafaurie
FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Como Notario 16 de Bogotá, me
consta que esta fotocopia coincide
al original con que fue
conferido el poder.

BERNARDITA CORTES
Notario Dieciséis - Bogotá
Bogotá - Colombia

012007

DEPÓSITOS DE PATENTES
Protocolo

PI0304956

Número (21)

DEPÓSITO

Pedido de Patente ou de
Certificado de Adição



PI0304956-6

Especificação para depósito (número e data do depósito)

depósito / /

Ao Instituto Nacional da Propriedade Industrial:

O requerente solicita a concessão de uma patente na natureza e nas condições abaixo indicadas:

1. Depositante (71):

1.1 Nome: LABORATÓRIOS BIOSINTÉTICA LTDA.

1.2 Qualificação: IND. E COM. 1.3 CGC/CPF: 53162095000106

1.4 Endereço completo: R DR. MÁRIO AUGUSTO FERREIRA Nº 91 - JD. SANTA CECÍLIA
TABOÃO DA SERRA SP - 06767030

1.5 Telefone: 11 55466822

FAX: 11 55466833

☐ continua em folha anexa

2. Natureza:

☒ 2.1 Invenção

☐ 2.1.1. Certificado de Adição

☐ 2.2 Modelo de Utilidade

Escreva, obrigatoriamente e por extenso, a Natureza desejada: **INVENÇÃO**

3. Título da Invenção, do Modelo de Utilidade ou do Certificado de Adição (54):
COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA EM UMA NOVA FORMA

☒ continua em folha anexa

4. Pedido de Divisão do pedido nº. , de

5. Prioridade Interna - O depositante reivindica a seguinte prioridade:

Nº de depósito Data de Depósito (66)

6. Prioridade - o depositante reivindica a(s) seguinte(s) prioridade(s):

País ou organização de origem	Número do depósito	Data do depósito

☐ continua em folha anexa

7. Inventor (72):

☐ Assinale aqui se o(s) mesmo(s) requer(em) a não divulgação de seu(s) nome(s)
(art. 6º § 4º da LPI e item 1.1 do Ato Normativo nº 127/97)

7.1 Nome: OMILTON VISCONDE JÚNIOR

7.2 Qualificação: ADMINISTRADOR

7.3 Endereço: R. MAJOR JOSÉ MARIOTTO FERREIRA, 167 - AP 51 - SÃO PAULO - SP

7.4 CEP: 05662820

7.5 Telefone

☐ continua em folha anexa

Formulário 1.01 - Depósito de Pedido de Patente ou de Certificado de Adição (folha 1/2)

000000

7

8. Declaração na forma do item 3.2 do Ato Normativo nº 127/97:

☐ em anexo

9. Declaração de divulgação anterior não prejudicial (Período de graça):
(art. 12 da LPI e item 2 do Ato Normativo nº 127/97):

☐ em anexo

10. Procurador (74):

10.1 Nome VALESKA SANTOS GUIMARÃES

CPF/CGC: 01178857707

10.2 Endereço: PRAÇA ANTÔNIO PRADO, 33 - 20º ANDAR SÃO PAULO SP

10.3 CEP: 20070020

10.4 Telefone 21 - 38523110

11. Documentos anexados (assinale e indique também o número de folhas):
(Deverá ser indicado o nº total de somente uma das vias de cada documento)

☒ 11.1 Guia de recolhimento	1 fls.	☒ 11.5 Relatório descritivo	19 fls.
☒ 11.2 Procuração	1 fls.	☒ 11.6 Reivindicações	3 fls.
☐ 11.3 Documentos de prioridade	0 fls.	☐ 11.7 Desenhos	0 fls.
☐ 11.4 Doc. de contrato de Trabalho	0 fls.	☒ 11.8 Resumo	1 fls.
☐ 11.9 Outros (especificar):			fls.
11.10 Total de folhas anexadas:			25 fls.

12. Declaro, sob penas da Lei, que todas as informações acima prestadas são completas e verdadeiras

Rio, 9/12/03

Local e Data

Valeska Santos Guimarães

Assinatura e Carimbo

VALESKA SANTOS GUIMARÃES
OAB / RJ 80.439

Título da Invenção (cont.)

"FARMACÊUTICA ÚTIL NA HIPERTENSÃO ARTERIAL E NA INSUFICIÊNCIA CORONARIANA CRÔNICA ESTÁVEL".

COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA EM UMA NOVA FORMA FARMACÊUTICA ÚTIL NA HIPERTENSÃO ARTERIAL E NA INSUFICIÊNCIA CORONARIANA CRÔNICA ESTÁVEL

A presente invenção propõe a associação farmacêutica estável entre um betabloqueador na
5 forma de grânulado e um antagonista dos canais de cálcio pertencente à classe dos dihidropiridínicos na forma de comprimido, os quais são envolvidos por uma cápsula de gelatina dura.

A insuficiência coronariana crônica estável, também conhecida como angina pectoris ou angina do peito, é caracterizada por uma dor súbita e dilacerante que se manifesta, quando
10 ocorre uma insuficiência nas artérias responsáveis pela irrigação do coração.

O coração, que é um dos órgãos vitais do corpo, também cresce, trabalha e respira. Para tudo isso, precisa ser alimentado. Os vasos sanguíneos encarregam-se de levar até ele o suprimento regulamentar de oxigênio e outros "alimentos" indispensáveis. Através das duas artérias coronárias e seus ramos, o sangue chega continuamente ao coração, para sua irrigação. E age
15 como "combustível" que coloca em ação as engrenagens da bomba cardíaca. Ou seja, possibilita ao coração exercer sua função básica: bombear o sangue para resto do organismo. Portanto, todo o ciclo da circulação do sangue pelo corpo depende em grande parte do suprimento do coração e, por isso, do bom funcionamento das artérias que se encarregam de alimentá-lo.

20 Se por acaso as artérias coronárias não estiverem funcionando bem, não fornecerão ao coração a nutrição exigida, que então reclamará violentamente. Para o organismo, dentro do qual tudo isso acontece, a queixa é registrada sob a forma de uma dor sufocante e opressora, no meio do peito, que é a principal característica da angina (dor espasmódica) do peito. A angina do peito geralmente se manifesta em condições especiais de um esforço maior,
25 refeições exageradas, excitação emocional.

A raiz principal da angina está no problema inicial que desencadeia a insuficiência. Em 95% dos casos, a causa predisponente da angina pectoris é a arteriosclerose das artérias coronárias, que é um processo degenerativo, resultando em diminuição do calibre e estreitamento do espaço interno dessas artérias coronárias, o que prejudica o fluxo sanguíneo.
30 Todo esse quadro interfere na irrigação do miocárdio. Dessa forma, por ocasião de um esforço físico maior, em que o coração necessita de mais sangue, os vasos não são suficientes

para suprir as necessidades. Como o coração não recebe a quantidade ideal de oxigênio, ocorre a *insuficiência coronariana crônica estável*. Assim, o mecanismo começa a desencadear-se a partir da lesão cardiovascular.

Mas a insuficiência das artérias que suprem o coração pode ter ainda outras origens. Febre reumática, sífilis e lesões da válvula aorta são exemplos de alterações que podem provocar a diminuição do fluxo sanguíneo nas coronárias e, assim, constituir causa de angina. Mas outras causas podem aparecer e contribuir para criar o quadro. Por exemplo, numa pessoa portadora de hipertensão ou diabetes, a insuficiência coronária pode desencadear a angina; mas se não houver essa insuficiência, a alteração não surge.

10 Para identificar a angina, em geral, basta a descrição do quadro pelo doente. O exame físico pode, ocasionalmente, detectar algumas alterações cardiocirculatórias. Porém, somente com eletrocardiograma e com a radiografia do coração que podem ser obtidos elementos mais precisos, porque o quadro clínico em si pode originar confusões. Por exemplo, desvios da coluna vertebral podem determinar a compressão de alguns ramos nervosos e daí originar a
15 dor "no peito".

No corpo humano, o coração impulsiona sangue para todos os órgãos, levando o oxigênio que veio dos pulmões. Este sangue é conduzido pelas artérias e volta ao coração, através das veias, para ser conduzido ao pulmão onde será novamente enriquecido com oxigênio. A resistência à passagem do sangue pelas artérias é proporcional ao seu volume total, à sua
20 viscosidade e à rigidez da parede do vaso. Assim, a pressão arterial sanguínea é o produto do volume sangue ejetado pelo coração versus a resistência à sua passagem. Portanto ao medirmos a pressão arterial, que normalmente é registrada em milímetros de mercúrio (mmHg), estamos avaliando uma relação da quantidade de sangue dentro da artéria e a capacidade da artéria em acomodar este sangue.

25 Na medida da pressão sanguínea, o primeiro número, que é o de maior valor, é chamado de sistólico e corresponde à pressão da artéria no momento em que o sangue foi bombeado pelo coração. Já o segundo número, ou o de menor valor, é chamado de diastólico e corresponde à pressão na mesma artéria, no momento em que o coração está relaxado, após uma contração. Atualmente valores maiores do que 12,0, para a pressão sistólica, e 8,0, para a pressão
30 diastólica, caracterizam o estado de hipertensão arterial.

A hipertensão arterial sistêmica, que evolui de maneira assintomática na grande maioria dos casos, constitui uma das principais causas de morte nos países desenvolvidos, sendo um dos principais fatores de risco para morbi-mortalidade cardiovascular. Sua prevalência é elevada, sendo diagnosticada em aproximadamente 15 a 20% da população em geral. No Brasil, não há dados globais, mas estima-se que pelo menos 15 a 20% da população seja hipertensa, o que corresponde aproximadamente a trinta milhões de pessoas. As taxas de prevalência na população urbana adulta brasileira em estudos selecionados variam de 22,3 a 43,9%.

A hipertensão arterial sistêmica não controlada provoca alterações metabólicas e hormonais que são responsáveis pelas complicações nos chamados órgãos-alvo, os quais são: coração, rins, cérebro, retina e vasos sanguíneos.

A terapêutica da hipertensão arterial está mudando atualmente e isto se deve a várias razões. Primeiramente, deve-se ao fato do aumento do número de pacientes considerados de alto risco, secundário ao crescimento da população idosa, ao aumento da incidência de diabetes do tipo II que reflete um aumento da obesidade nas sociedades industrializadas e à maior sobrevida de pacientes portadores de infarto, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca ou insuficiência renal.

Em segundo lugar, inúmeros estudos randomizados e controlados demonstraram evidências conclusivas que, em pacientes de alto risco, os níveis de redução da pressão arterial devem ser consideravelmente menores do que os preconizados antigamente.

Em terceiro lugar, para encontrar esses níveis ideais, múltiplos fármacos são quase sempre necessários. Recentes estudos consensuais têm demonstrado claramente que, em pacientes hipertensos portadores de insuficiência renal e alto risco, são necessários três ou quatro fármacos para se conseguir os níveis preconizados de pressão arterial.

Apesar da clara evidência da hipertensão arterial aumentar o risco da morbi-mortalidade cardiovascular, da relativa facilidade do diagnóstico da hipertensão, da disponibilidade de vários fármacos anti-hipertensivos e da evidência da diminuição da morbi-mortalidade cardiovascular com a normalização da pressão arterial, através de várias classes de anti-hipertensivos, era de se esperar que muitos pacientes estivessem tomando adequadamente sua medicação e, conseqüentemente, estivessem com a sua pressão arterial controlada.

Entretanto, estudos recentes realizados no Canadá, Estados Unidos e em muitos outros países mostram que somente 50 a 60% dos pacientes hipertensos conhecem sobre a sua doença e

somente uma minoria destes são controlados. Devido a isso, se torna evidente a necessidade de uma melhor detecção e um melhor manejo do tratamento da hipertensão.

O controle inadequado da pressão arterial pode ser causado por vários fatores, incluindo os inúmeros mecanismos fisiopatológicos e sua heterogeneidade entre os pacientes, a falência dos médicos em titular ou modificar as medicações de primeira linha e a aderência do paciente ao tratamento.

O regime anti-hipertensivo de um único fármaco, em geral, atinge somente um mecanismo fisiopatológico que leva ao desenvolvimento, manutenção e progresso da hipertensão arterial. O papel de um mecanismo fisiopatológico em particular, varia de paciente para paciente e isto provavelmente explica os baixos índices de resposta da monoterapia. Outra razão para a eficácia limitada da monoterapia está relacionada ao aumento compensatório de outros mecanismos pressores, tentando anular os efeitos anti-hipertensivos. Além disso, a hipertensão arterial pode estar associada com outras condições (diabetes mellitus, resistência à glicose, obesidade, dislipidemia etc) que são fatores de risco para a morbi-mortalidade cardiovascular. Deste modo, além de controlar a pressão arterial, os anti-hipertensivos devem ter, no mínimo, um efeito neutro (se não positivo) nestas condições. Além do mais, os efeitos metabólicos adversos (mais comumente em altas doses) desequilibra os efeitos positivos da redução da pressão arterial.

Assim, no controle a longo prazo da hipertensão arterial, a aderência do paciente ao tratamento é um aspecto fundamental. Tal aderência é dificultada por fatores sociais, cognitivos e comportamentais potencializados pela probabilidade de reações adversas com doses aumentadas e pela necessidade de várias tomadas diárias que alguns dos medicamentos hipotensores necessitam.

Desse modo, para controlar os níveis da pressão arterial, vários estudos demonstram a necessidade da utilização de múltiplos fármacos associada a algumas recomendações para a melhor aderência do paciente ao tratamento, tais como: incentivar as modificações no estilo de vida, educar o paciente e a família sobre a doença, manter uma boa relação médico-paciente e discutir a integração do tratamento com o dia-a-dia do indivíduo.

A combinação fixa de fármacos providencia uma maior simplicidade do regime terapêutico, permitindo uma redução do número de comprimidos, que está associada a uma melhor aderência do paciente ao tratamento. Além disso, o preço da combinação fixa de fármacos é

usualmente menor, quando comparada à utilização de fármacos associados em diferentes embalagens. Por outro lado, a associação de dois fármacos separadamente oferece maior flexibilidade no processo de titulação, quando comparado com a combinação fixa. Entretanto, isto contrabalança a evidência de que, quanto mais complexo o regime terapêutico, pior a

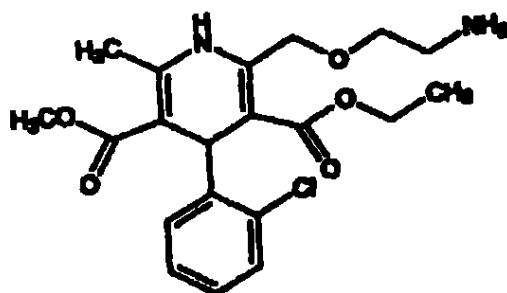
5 aderência.

A presente invenção propõe a associação farmacêutica entre um antagonista dos canais de cálcio, o anlodipino, e um betabloqueador, o atenolol, útil para controlar os valores da pressão arterial, e, dessa forma, a hipertensão arterial sistêmica, bem como regularizar o fluxo sanguíneo nas artérias coronárias, reduzindo o risco de angina pectoris. Tal associação

10 combina eficácia e menor incidência de efeitos adversos com menor número de doses diárias.

O anlodipino faz parte do grupo dos antagonistas ou bloqueadores dos canais de cálcio, pertencendo à classe dos dihidropiridínicos, sendo o fármaco que possui menores modificações estruturais e, por isso, maior fotoestabilidade e menor taxa de depuração metabólica. O anlodipino, ou (2-[2-amino-etoxil]metil]-4(2-clorofenil)-3-etoxicarbonil-5-

15 metoxicarbonil-6-metil-1,4 dihidropiridina), é altamente solúvel em água e tem como fórmula estrutural plana:



Os dihidropiridínicos inibem o influxo de cálcio através da membrana para o interior da musculatura cardíaca e vascular, promovendo relaxamento da musculatura vascular lisa. Apresentam menor incidência de depressão miocárdica e distúrbios de condução em

20 comparação aos outros antagonistas de cálcio.

O anlodipino é absorvido de forma completa e gradativa pelo trato gastrointestinal, com semelhante recuperação em urina e fezes, demonstrado através de ensaios radioativos, quer quando o fármaco é administrado por via oral ou por via intravenosa. Atinge picos séricos

entre 6 e 9 horas, após a administração via oral. A biodisponibilidade é de 60 a 65%, sendo a maior dentre os antagonistas de cálcio.

Esta droga é extensamente metabolizada, após administração oral. O primeiro passo ocorre pela oxidação do análogo da piridina com subsequente deaminação oxidativa da cadeia lateral 5 2-aminoetoximetil ou desesterificação do grupo 5-metoxycarbonil. Embora a via inicial do metabolismo seja semelhante ao dos outros dihidropiridínicos, a taxa de oxidação do anlodipino parece ser menor. Os principais derivados do anlodipino são derivados da piridina, que são inativos sob o ponto de vista da atividade do bloqueio dos canais de cálcio.

O anlodipino apresenta alta ligação com as proteínas plasmáticas, em torno de 98%, assim 10 como alta finidade tecidual, como foi evidenciado, pelo grande volume de distribuição, aproximadamente 21 L/Kg. Este fármaco mostra uma taxa de associação e de dissociação mais lenta, quando avaliados os tecidos vasculares e cardíacos isolados diferentemente dos demais dihidropiridínicos.

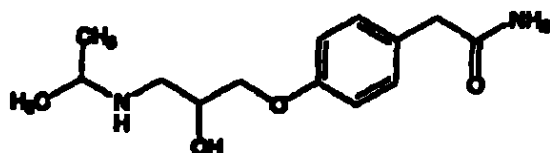
A análise hemodinâmica da curva dose-resposta do anlodipino administrado via intravenosa 15 em pacientes com disfunção ventricular esquerda aponta que doses cumulativas de 10 a 20 mg promovem redução da pressão arterial sistólica e diastólica, bem como do índice de resistência vascular sistêmica em repouso. Também há aumento significativo da frequência e do índice cardíaco. O efeito primário do anlodipino em pacientes com angina estável parece ser decorrente da diminuição da pós-carga e do aumento da performance cardíaca.

20 A meia-vida de eliminação do anlodipino é de 35 a 50 horas, sendo a mais prolongada entre os antagonistas de cálcio, independente da dose administrada ser única ou não. Esta meia-vida longa permite o uso do anlodipino em uma única tomada diária.

Cerca de 60% da dose de anlodipino são excretados pela urina, sendo de 5 a 10% sob a forma inativa. A depuração plasmática da droga é de 7 mL/min/Kg e encontra-se reduzida em 25 idosos. A excreção fecal é de 20 a 25% da dose, seguindo a excreção biliar.

Como efeitos adversos para o anlodipino podemos citar: edema, rubor, erupção cutânea, fraqueza, fadiga, ginecomastia, além de distúrbios hematológicos, cardiovasculares, gastrointestinais, hepáticos, genito-urinários, visuais, músculo-esqueléticos e eventos adversos no metabolismo.

30 O outro princípio ativo utilizado na presente invenção é o atenolol, ou 4-[2-hidroxi-3-[(1-metiletil)amino]propoxi]benzenoacetamida, que possui a seguinte organização estrutural:



Os antagonistas do cálcio, como o anlodipino, promovem importante e predominante vasodilatação arterial. São anti-hipertensivos eficazes e reduzem a morbi-mortalidade cardiovascular em idosos. Já os betabloqueadores, como o atenolol, possuem como mecanismo de ação a diminuição inicial do débito cardíaco, redução da secreção da renina, 5 readaptação dos barorreceptores e diminuição das catecolaminas nas sinapses nervosas. São eficazes no tratamento da hipertensão arterial e têm eficácia também na redução da morbi-mortalidade cardiovasculares.

O pico de resposta anti-hipertensiva com o atenolol ocorre em 3 a 14 dias e a resposta inicial, em 3 horas. Sua duração de ação, após ingestão oral, é de 24 horas. O atenolol atinge o pico 10 de concentração em 2 a 4 horas. Possui biodisponibilidade de 40 a 60%, após ingestão oral e a sua absorção gastrointestinal é rápida e incompleta. O atenolol liga-se às proteínas plasmáticas em menos de 5%. Somente pequenas quantidades penetram no sistema nervoso central. Seu volume de distribuição é de 50 a 75 litros (intravenoso). Sua meia-vida de eliminação é de 6 a 7 horas.

15 O atenolol não é metabolizado no fígado e não há nenhum metabólito clinicamente ativo. De 40 a 50% da excreção de atenolol é renal e 50% da excreção ocorre faz pelas fezes. Além disso, o atenolol é dialisável.

Como eventos adversos ao consumo de atenolol podemos citar os seguintes distúrbios: cardiovascular, metabólicos, gastrointestinais, gênito-urinários, respiratórios, oftalmológicos, 20 musculares, além de eventos adversos no sistema nervoso central.

Os objetivos práticos da combinação terapêutica do atenolol, ou qualquer um de seus sais farmacêuticamente aceitáveis, com o anlodipino, ou qualquer um de seus sais farmacêuticamente aceitáveis, são de obter um melhor controle do fluxo sanguíneo nas artérias coronárias, bem como da pressão arterial e/ou aumentar a tolerabilidade do 25 organismo a esses distúrbios, através do uso de menores doses do componente existente. A associação farmacêutica proposta pela presente invenção do atenolol, ou qualquer um de seus

sais farmacêuticamente aceitáveis, com o anlodipino, ou qualquer um de seus sais farmacêuticamente aceitáveis, é ainda a melhor opção na hipertensão arterial associada à doença arterial coronária ou a arritmias cardíacas.

A prescrição, em uma única forma farmacêutica, de um betabloqueador e de um antagonista de cálcio, entende-se, nesta invenção, como atenolol, ou qualquer um de seus sais farmacêuticamente aceitáveis, com o anlodipino, ou qualquer um de seus sais farmacêuticamente aceitáveis, promove uma teórica e prática vantagem de aumentar a aderência do paciente, por reduzir o número de doses diárias e o número de medicamentos que o paciente deve carregar.

- 10 Do ponto de vista farmacológico, os efeitos hemodinâmicos do atenolol, ou de qualquer um de seus sais farmacêuticamente aceitáveis, com o anlodipino, ou qualquer um de seus sais farmacêuticamente aceitáveis, são complementares, pois atuam em diferentes mecanismos da hipertensão arterial e da angina pectoris. Além disso, ocorre neutralização dos efeitos adversos que ocorrem com cada fármaco isoladamente. Como exemplo, temos a diminuição
- 15 da taquicardia causada pelos dihidropiridínicos e da vasoconstrição periférica proveniente do uso dos betabloqueadores.

Além disso, são medicamentos que apresentam um perfil metabólico satisfatório e também revertem ou previnem fenômenos tróficos como a hipertrofia do ventrículo esquerdo e a hipertrofia vascular. Por serem fármacos de alta eficácia como monoterapia, apresentam a

20 capacidade de proteção dos órgãos-alvo e apresentam uma baixa incidência de efeitos adversos.

A associação apresentada por esta invenção entre o atenolol, ou qualquer um de seus sais farmacêuticamente aceitáveis, com o anlodipino, ou qualquer um de seus sais farmacêuticamente aceitáveis, promove uma maior tolerabilidade, quando comparada aos

25 fármacos utilizados isoladamente, através do seguinte mecanismo: o anlodipino reduz a vasoconstrição periférica provocada pelo atenolol e o atenolol reduz os efeitos da atividade simpática do anlodipino.

Além disso, a simples associação do atenolol com o anlodipino em uma mesma formulação galênica não é óbvia no atual estado da técnica, pois comprovadamente a associação não é

30 estável na forma de comprimidos. A estabilidade somente é atingida quando os dois componentes ativos da formulação estão compreendidos em cápsula gelatinosa dura, sendo

que a anlodipino, ou qualquer um de seus sais farmacêuticamente aceitáveis, está sob a forma de comprimidos e o atenolol, ou qualquer um de seus sais farmacêuticamente aceitáveis, está sob a forma de granulado.

Assim, a farmacotécnica ideal conseguida para a associação da presente invenção é responsável pela estabilidade da combinação farmacêutica dessas duas classes de princípios ativos (anlodipino ou de qualquer um de seus sais farmacêuticamente aceitáveis com o atenolol ou qualquer um de seus sais farmacêuticamente aceitáveis), o que promove a potencialização do mecanismo de ação da droga no organismo.

Deste modo, a combinação do anlodipino (antagonista de cálcio) com o atenolol (betabloqueador) em uma única formulação galênica, ou seja, cápsulas de gelatina dura, é estável, racional e atual, pois, além de tornar a terapêutica mais simples, promove um aumento da eficácia, com redução das reações adversas e em dose única diária, o que comprovadamente aumenta a aderência do paciente ao tratamento hipotensor crônico e da insuficiência coronariana crônica estável (angina pectoris).

O presente medicamento é destinado à prevenção e ao tratamento da hipertensão arterial e da insuficiência coronariana estável em uma única tomada diária e consiste na seguinte composição: de 5 a 20 mg de anlodipino e de 20 a 100 mg de atenolol.

Tal associação, formulada segundo tecnologia farmacêutica apropriada, pode apresentar, além dos princípios ativos citados, excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

A seguir são descritos alguns métodos de dissolução comparativos entre comprimidos e cápsulas para cada princípio ativo:

Exemplo 1: Bislato de anlodipino:

1.1: Descrição e referência do método.

Condição 1:

Aparatos II (pés)

Meio de dissolução: ácido clorídrico 0,01 N

Temperatura: $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5$

Volume: 900 mL

Velocidade dos pés: 100 rpm

Tempo: 60 minutos

Segundo metodologia local

Obs: Foram realizadas amostragens nos tempos: 10, 20, 30, 45 e 60 minutos.

Condição 2:

Aparatos II (pás)

Meio de dissolução: Tampão acetato 0,1 N pH 4,6

5 Temperatura: $37^{\circ} \text{C} \pm 0,5$

Volume: 900 mL

Velocidade das pás: 100 rpm

Tempo: 60 minutos

Segundo metodologia local

10 Obs: Foram realizadas amostragens nos tempos: 10, 20, 30, 45 e 60 minutos.

Condição 3:

Aparatos II (pás)

Meio de dissolução: Tampão fosfato pH 6,8

Temperatura: $37^{\circ} \text{C} \pm 0,5$

15 Volume: 900 mL

Velocidade das pás: 100 rpm

Tempo: 60 minutos

Segundo metodologia local

Obs: Foram realizadas amostragens nos tempos: 10, 20, 30, 45 e 60 minutos.

20 1.2: Resultados das porcentagens dissolvidas:

Condição 1:

Cápsulas de besilato de anlodipino:

Amostras	10 Minutos	20 Minutos	30 Minutos	45 Minutos	60 Minutos
	% Dissolução	% Dissolução	% Dissolução	% Dissolução	% Dissolução
1	85,04	91,16	94,36	96,81	97,26
2	84,49	90,74	94,90	95,37	97,09
3	85,75	91,54	95,54	97,17	97,82
4	85,81	91,87	95,92	97,42	98,75
5	85,49	91,53	95,63	96,78	98,11
6	84,21	91,09	95,21	96,42	97,86
7	86,75	92,53	96,96	98,08	99,07
8	85,47	91,46	95,49	96,71	97,86
9	85,72	91,84	95,95	97,14	98,24
10	85,82	92,15	96,11	97,14	98,19
11	85,33	91,23	96,19	97,13	98,32

12	85,47	91,57	95,61	96,87	97,99
----	-------	-------	-------	-------	-------

Comprimidos de besilato de anlodipino:

Amostras	10 Minutos % Dissolução	20 Minutos % Dissolução	30 Minutos % Dissolução	45 Minutos % Dissolução	60 Minutos % Dissolução
1	78,30	88,30	91,28	94,86	96,68
2	80,32	88,59	92,37	95,78	96,24
3	80,13	87,45	92,86	95,73	98,08
4	79,85	88,01	93,62	94,59	96,73
5	80,04	89,36	93,15	95,48	97,09
6	79,79	88,79	93,32	96,23	98,13
7	79,56	89,29	92,89	95,42	94,51
8	78,50	87,19	93,02	95,18	97,02
9	78,65	86,14	92,76	94,50	96,57
10	79,85	89,65	92,08	94,76	96,63
11	79,52	87,49	93,51	95,78	97,30
12	79,37	87,22	91,98	95,32	96,21

Condição 2:

5 Cápsulas de besilato de anlodipino:

Amostras	10 Minutos % Dissolução	20 Minutos % Dissolução	30 Minutos % Dissolução	45 Minutos % Dissolução	60 Minutos % Dissolução
1	76,85	77,95	80,99	81,82	82,26
2	77,63	78,53	81,00	81,59	84,10
3	79,55	81,36	84,52	84,68	85,66
4	77,73	79,95	82,74	83,17	84,25
5	78,51	80,76	84,59	85,48	87,64
6	77,42	79,79	83,12	84,09	85,67
7	78,02	80,63	83,92	84,84	85,56
8	75,52	78,14	79,84	82,13	84,72
9	76,62	78,63	81,11	82,31	85,84
10	78,81	81,38	83,98	85,14	86,73
11	78,55	79,39	81,85	83,33	86,37
12	77,32	79,35	82,32	83,19	86,29

Comprimidos de besilato de anlodipino:

Amostras	10 Minutos % Dissolução	20 Minutos % Dissolução	30 Minutos % Dissolução	45 Minutos % Dissolução	60 Minutos % Dissolução
1	70,44	78,73	83,61	84,88	86,15
2	69,91	79,20	84,10	83,89	85,62
3	70,02	78,41	83,27	84,48	86,92
4	71,21	79,06	83,95	85,07	87,13
5	70,68	77,90	82,72	86,85	85,31

6	68,37	77,26	82,04	83,59	85,19
7	69,30	78,83	83,71	84,68	86,56
8	68,95	78,34	83,18	83,94	85,84
9	69,99	78,81	83,12	84,72	86,17
10	69,11	79,13	84,03	84,92	86,94
11	70,12	79,20	84,12	85,29	87,58
12	71,88	79,29	81,27	85,52	87,29

Condição 3:**Cápsulas de benziato de anlodipino:**

Amostras	10 Minutos % Dissolução	20 Minutos % Dissolução	30 Minutos % Dissolução	45 Minutos % Dissolução	60 Minutos % Dissolução
1	63,58	71,42	76,72	79,95	82,01
2	66,23	72,84	76,46	81,28	79,63
3	62,18	70,36	75,53	79,02	77,91
4	62,54	79,51	76,75	78,19	77,83
5	63,13	71,09	75,96	78,46	78,95
6	62,09	70,29	76,89	79,12	79,35
7	64,37	71,21	76,54	78,34	78,67
8	64,08	80,79	75,78	78,62	78,52
9	65,48	72,27	77,63	79,52	79,64
10	67,24	73,34	78,19	79,53	79,86
11	63,16	71,25	76,35	78,41	79,64
12	62,94	71,32	76,59	79,16	79,86

5 Comprimidos de benziato de anlodipino:

Amostras	10 Minutos % Dissolução	20 Minutos % Dissolução	30 Minutos % Dissolução	45 Minutos % Dissolução	60 Minutos % Dissolução
1	56,76	67,37	75,58	81,35	83,81
2	58,21	68,51	76,12	81,19	83,61
3	53,95	66,32	75,31	80,63	84,29
4	56,81	67,85	74,18	80,86	82,64
5	55,20	67,13	75,29	80,76	84,15
6	52,99	66,79	74,28	80,37	82,48
7	56,10	67,94	76,37	81,72	84,16
8	57,41	67,81	74,21	80,97	85,62
9	56,34	66,82	72,33	81,24	82,67
10	57,35	67,14	76,28	80,64	84,15
11	57,39	67,42	75,02	81,72	83,24
12	58,61	65,29	73,38	80,12	82,84

1.3: Médias e desvios:**Condição 1:**

Cápsulas de besilato de anlodipino:

	% de dissolução média	% do CV dos resultados
10 minutos	85,45	0,77
20 minutos	91,56	0,53
30 minutos	95,66	0,69
45 minutos	96,92	0,66
60 minutos	98,05	0,56

Comprimidos de besilato de anlodipino

	% de dissolução média	% do CV dos resultados
10 minutos	79,49	0,84
20 minutos	88,12	1,20
30 minutos	92,74	0,75
45 minutos	95,30	0,57
60 minutos	96,77	0,97

Condição 2:**5 Cápsulas de besilato de anlodipino:**

	% de dissolução média	% do CV dos resultados
10 minutos	77,71	1,40
20 minutos	79,66	1,51
30 minutos	82,50	1,90
45 minutos	83,48	1,62
60 minutos	85,42	1,66

Comprimidos de besilato de anlodipino:

	% de dissolução média	% do CV dos resultados
10 minutos	70,00	1,41
20 minutos	78,68	0,78
30 minutos	83,26	1,06
45 minutos	84,82	1,02
60 minutos	86,39	0,92

Condição 3:**Cápsulas de besilato de anlodipino:**

	% de dissolução média	% do CV dos resultados
10 minutos	63,92	2,57
20 minutos	72,97	4,77
30 minutos	76,62	0,97
45 minutos	79,13	1,10
60 minutos	79,38	1,44

10

Comprimidos de besilato de anlodipino:

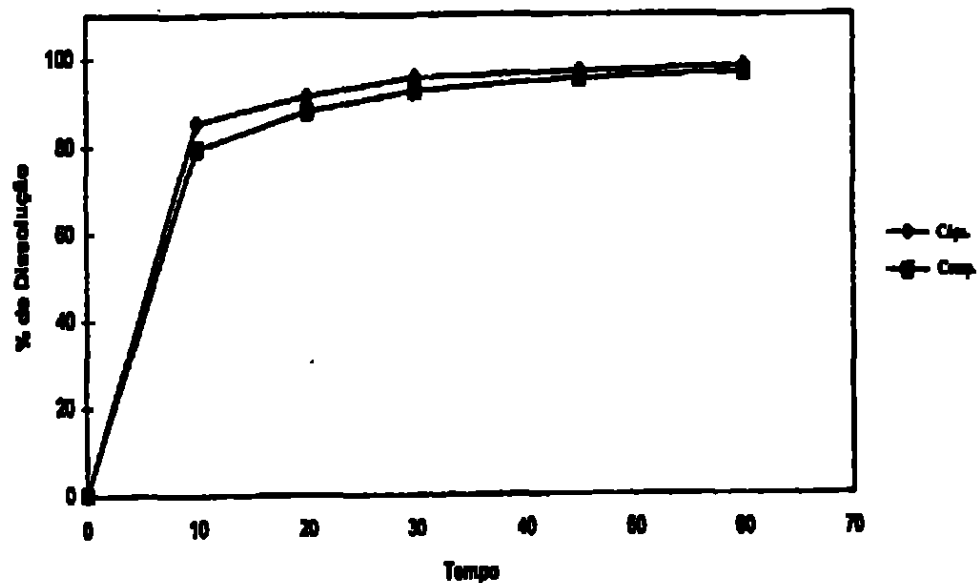
	% de dissolução média	% do CV dos resultados
10 minutos	56,43	2,95
20 minutos	67,20	1,26
30 minutos	74,86	1,64
45 minutos	80,96	0,62
60 minutos	83,64	1,10

1.4: Critérios de aceitação:

Para que as médias das porcentagens de dissolução obtidas em cada tempo possam ser utilizadas nos cálculos, a porcentagem do coeficiente de variação destes resultados não pode ser maior do que 20% para os tempos iniciais (até 15 minutos) e não pode ser maior do que 10% para os demais tempos.

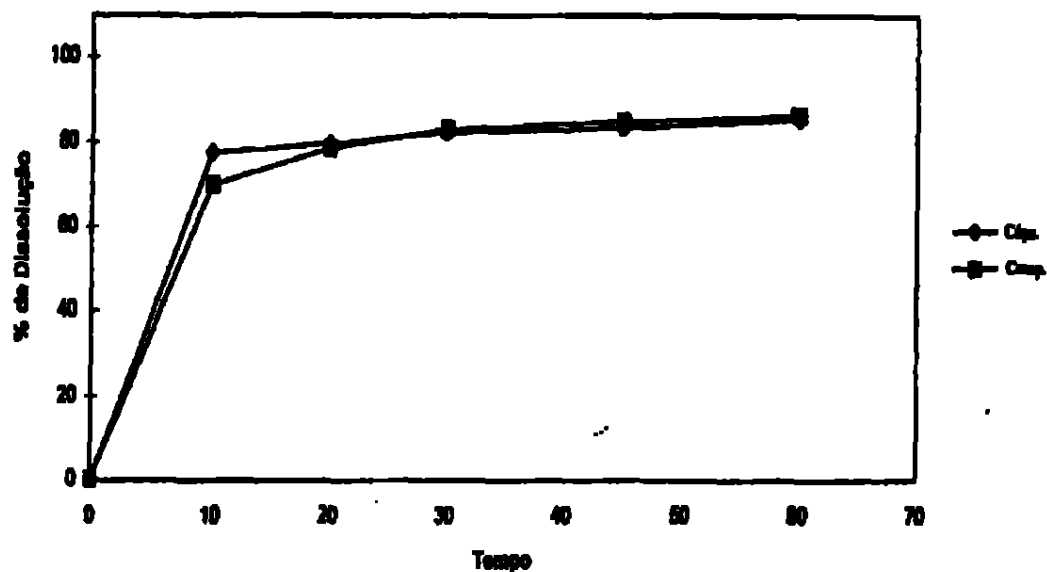
Condição 1:

Cápsulas x comprimidos (besilato de anlodipino em HCl 0,01 N):



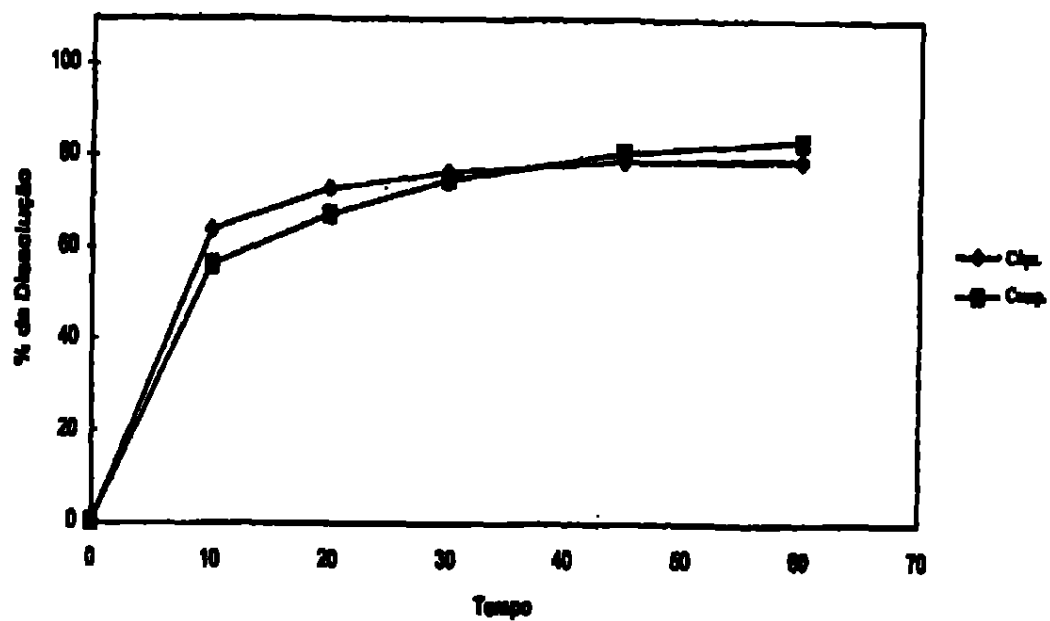
Condição 2:

10 Cápsulas x comprimidos (besilato de anlodipino em tampão pH 4,6):



Condição 3:

Cápsulas x comprimidos (besilato de anlodipino em tampão pH 6,8):



1.5: Cálculo dos fatores do F_s:

$$f1 = \left\{ \left[\sum_{i=1}^n |Rt - Tt| \right] / \left[\sum_{i=1}^n Rt \right] \right\} \times 100$$

$$f2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + (1/n) \sum_{i=1}^n (Rt - Tt)^2 \right]^{-0.5} \right\} \times 100$$

Onde:

n = número de tempos analisados

Rt = % de dissolução do produto referência no tempo t

5 Tt = % de dissolução do outro produto no tempo t

Observações:

1) para que as curvas de dissolução sejam consideradas similares, o valor de f1 deve estar entre 0 e 15 e o valor de f2 deve estar entre 50 e 100.

2) a porcentagem de dissolução a cada tempo t é a média dos resultados obtidos dos 12 comprimidos.

1.6. Resultados do cálculo dos Fz:

Condição 1: Cápsulas 5/25 mg (besilato de anlodipino) x comprimidos 5/25 mg (besilato de anlodipino)

F1 = 4,73

15 F2 = 67,68

Condição 2: Cápsulas 5/25 mg (besilato de anlodipino) x comprimidos 5/25 mg (besilato de anlodipino)

F1 = 2,92

F2 = 71,55

20 Condição 3: Cápsulas 5/25 mg (besilato de anlodipino) x comprimidos 5/25 mg (besilato de anlodipino)

F1 = 5,81

F2 = 65,59

Exemplo 2: Atenolol:

25 2.1: Descrição e referência do método:

Aparatos II (pás)

Meio de dissolução: Tampão acetato 0,1 N pH 4,6

Temperatura: 37° C ± 0,5

Volume: 900 mL

Velocidade das pás: 50 rpm

Tempo: 45 minutos

Segundo United States Pharmacopeia

Obs: Foram realizadas amostragens nos tempos: 10, 15, 20, 30 e 45 minutos.

5 2.2: Resultados das porcentagens Dissolvidas:

Cápsulas de atenolol:

Amostras	10 Minutos % Dissolução	15 Minutos % Dissolução	20 Minutos % Dissolução	30 Minutos % Dissolução	45 Minutos % Dissolução
1	73,80	92,74	96,24	98,30	99,36
2	59,19	78,57	100,57	102,50	103,09
3	56,16	82,83	90,61	95,28	97,18
4	87,17	98,36	99,02	99,66	100,23
5	65,82	81,57	92,67	98,76	99,74
6	70,24	89,67	95,76	99,37	100,67
7	62,89	80,56	91,82	96,72	99,13
8	78,59	95,71	98,58	99,85	100,86
9	84,72	96,65	99,37	100,28	101,21
10	77,52	93,73	96,81	100,87	101,08
11	58,34	79,87	93,73	97,19	98,89
12	61,89	83,67	94,29	98,12	99,07

Comprimidos de atenolol:

Amostras	10 Minutos % Dissolução	15 Minutos % Dissolução	20 Minutos % Dissolução	30 Minutos % Dissolução	45 Minutos % Dissolução
1	62,52	79,40	88,91	94,64	96,87
2	64,94	82,46	90,10	96,21	98,64
3	66,23	83,96	93,10	94,49	97,54
4	66,38	84,99	95,71	97,11	98,27
5	62,48	79,57	88,18	95,00	98,26
6	64,91	82,49	88,92	96,45	97,85
7	68,94	85,48	94,15	96,51	98,37
8	60,54	78,70	92,30	98,78	99,18
9	64,45	80,56	93,58	95,41	97,85
10	61,83	78,25	94,56	96,34	98,19
11	65,49	85,45	91,23	97,34	99,47
12	61,84	79,71	92,51	94,32	96,83

10 2.3: Médias e desvios:

Cápsulas de atenolol:

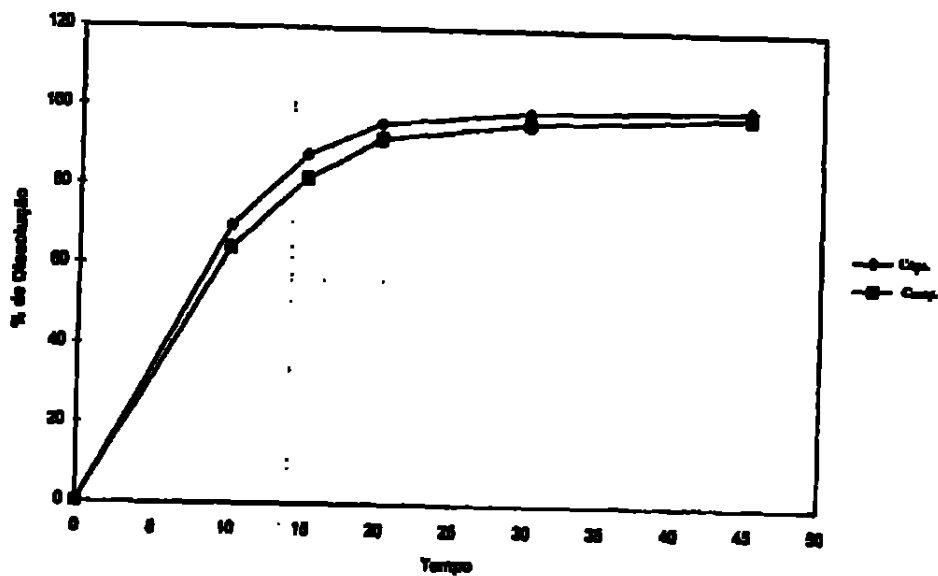
	% de dissolução média	% do CV dos resultados
10 minutos	69,69	15,19

20 minutos	87,83	8,38
30 minutos	95,79	3,36
45 minutos	98,91	1,98
60 minutos	100,04	1,50

Comprimidos de atenolol

	% de dissolução média	% do CV dos resultados
10 minutos	64,21	3,70
20 minutos	81,75	3,33
30 minutos	91,94	2,68
45 minutos	96,05	1,39
60 minutos	98,11	0,82

2.4: Gráficos:



2.5. Cálculo dos fatores dos Fg:

$$f1 = \{ [\sum_{i=1}^n |Rt - Tt|] / [\sum_{i=1}^n Rt] \} \cdot 100$$

$$f2 = 50 \times \log \{ [1 + (1/n) \sum_{i=1}^n (Rt - Tt)^2]^{0.5} \cdot 100 \}$$

Onde:

n = número de tempos analisados

Rt = % de dissolução do produto referência no tempo t

Tt = % de dissolução do outro produto no tempo t

10 Observações:

1) para que as curvas de dissolução sejam consideradas similares, o valor de f_1 deve estar entre 0 e 15 e o valor de f_2 deve estar entre 50 e 100.

2) a porcentagem de dissolução a cada tempo t é a média dos resultados obtidos dos 12 comprimidos.

5 1.6. Resultados do cálculo dos F_s :

Condição 1: Cápsulas 5/25 mg (atenolol) x comprimidos 5/25 mg (atenolol)

$F_1 = 6,48$

$F_2 = 63,72$

Conclusão:

- 10 De acordo com os resultados obtidos nos exemplos 1 e 2, pode-se concluir que os perfis de dissolução das cápsulas contendo anlodipino, ou qualquer um de seus sais farmacologicamente aceitáveis, sob a forma de comprimidos, e atenolol, ou qualquer um de seus sais farmacologicamente aceitáveis, sob a forma de granulado, são melhores do que os perfis de dissolução dos comprimidos contendo os mesmos princípios ativos, conforme verificado nos
- 15 exemplos 1 e 2.

Tal conclusão é importante, pois comprova que o anlodipino, ou qualquer um de seus sais farmacologicamente aceitáveis, sob a forma de comprimidos, em associação com o atenolol, ou qualquer um de seus sais farmacologicamente aceitáveis, sob a forma de granulado, os quais estão envolvidos por uma cápsula de gelatina dura, resulta em uma formulação galênica mais

20 estável do que a forma de comprimidos contendo os mesmos princípios ativos, além de não alterar os perfis de dissolução das drogas no organismo.

REIVINDICAÇÕES

1. COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA EM UMA NOVA FORMA FARMACÊUTICA ÚTIL NA HIPERTENSÃO ARTERIAL E NA INSUFICIÊNCIA CORONARIANA CRÔNICA ESTÁVEL, caracterizada por apresentar, como princípios ativos, um antagonista dos canais de cálcio e um betabloqueador;
5
2. COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA EM UMA NOVA FORMA FARMACÊUTICA ÚTIL NA HIPERTENSÃO ARTERIAL E NA INSUFICIÊNCIA CORONARIANA CRÔNICA ESTÁVEL, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato do antagonista dos canais de cálcio ser o anlodipino ou qualquer um de seus sais farmaceuticamente aceitáveis;
10
3. COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA EM UMA NOVA FORMA FARMACÊUTICA ÚTIL NA HIPERTENSÃO ARTERIAL E NA INSUFICIÊNCIA CORONARIANA CRÔNICA ESTÁVEL, de acordo com as reivindicações 1 e 2, caracterizada pelo fato do betabloqueador ser o atenolol ou qualquer um de seus sais farmaceuticamente aceitáveis;
15
4. COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA EM UMA NOVA FORMA FARMACÊUTICA ÚTIL NA HIPERTENSÃO ARTERIAL E NA INSUFICIÊNCIA CORONARIANA CRÔNICA ESTÁVEL, de acordo com as reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de, além dos princípios ativos, a formulação poder apresentar ainda excipientes farmaceuticamente aceitáveis;
20
5. COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA EM UMA NOVA FORMA FARMACÊUTICA ÚTIL NA HIPERTENSÃO ARTERIAL E NA INSUFICIÊNCIA CORONARIANA CRÔNICA ESTÁVEL, de acordo com as reivindicações 1 a 4, caracterizada por ser utilizada na prevenção e no tratamento da hipertensão arterial, bem como da insuficiência coronariana estável (angina pectoris);
25
6. COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA EM UMA NOVA FORMA FARMACÊUTICA ÚTIL NA HIPERTENSÃO ARTERIAL E NA INSUFICIÊNCIA CORONARIANA CRÔNICA ESTÁVEL, de acordo com as reivindicações 1 a 5, caracterizada por ser formulada segundo tecnologia farmacêutica apropriada;
- 30 7. COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA EM UMA NOVA FORMA FARMACÊUTICA ÚTIL NA HIPERTENSÃO ARTERIAL E NA INSUFICIÊNCIA CORONARIANA

CRÔNICA ESTÁVEL, de acordo com as reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo fato de o anlodipino, ou qualquer um de seus sais farmacêuticamente aceitáveis, se apresentar na forma de comprimido;

8. COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA EM UMA NOVA FORMA FARMACÊUTICA
5 ÚTIL NA HIPERTENSÃO ARTERIAL E NA INSUFICIÊNCIA CORONARIANA CRÔNICA ESTÁVEL, de acordo com as reivindicações de 1 a 7, caracterizada pelo fato de o atenolol, ou qualquer um de seus sais farmacêuticamente aceitáveis, se apresentar na forma de granulado;
9. COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA EM UMA NOVA FORMA FARMACÊUTICA
10 ÚTIL NA HIPERTENSÃO ARTERIAL E NA INSUFICIÊNCIA CORONARIANA CRÔNICA ESTÁVEL, de acordo com as reivindicações 1 a 8, caracterizada pelo fato de o comprimido contendo anlodipino; ou qualquer um de seus sais farmacêuticamente aceitáveis, e do granulado de atenolol, ou de qualquer um de seus sais farmacêuticamente aceitáveis, estarem dentro de uma cápsula de gelatina dura;
- 15 10. COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA EM UMA NOVA FORMA FARMACÊUTICA ÚTIL NA HIPERTENSÃO ARTERIAL E NA INSUFICIÊNCIA CORONARIANA CRÔNICA ESTÁVEL, de acordo com as reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato de a farmacotécnica utilizada ser responsável pela estabilidade da associação farmacêutica do anlodipino ou de qualquer um de seus sais farmacêuticamente aceitáveis com o
20 atenolol ou qualquer um de seus sais farmacêuticamente aceitáveis;
11. COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA EM UMA NOVA FORMA FARMACÊUTICA ÚTIL NA HIPERTENSÃO ARTERIAL E NA INSUFICIÊNCIA CORONARIANA CRÔNICA ESTÁVEL, de acordo com as reivindicações 1 a 10, caracterizada pelo fato de a forma farmacêutica de cápsulas, contendo o anlodipino, ou qualquer um de seus sais
25 farmacêuticamente aceitáveis, na forma de comprimido, e o atenolol, ou qualquer um de seus sais farmacêuticamente aceitáveis, na forma de granulado, apresentar melhores perfis de dissolução do que a forma de comprimido;
12. COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA EM UMA NOVA FORMA FARMACÊUTICA ÚTIL NA HIPERTENSÃO ARTERIAL E NA INSUFICIÊNCIA CORONARIANA
30 CRÔNICA ESTÁVEL, de acordo com as reivindicações 1 a 11, caracterizada pelo fato de a formulação apresentar a seguinte composição: de 5 a 20 mg de anlodipino ou

qualquer um de seus sais farmacêuticamente aceitáveis e de 20 a 100 mg de atenolol ou qualquer um de seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

RESUMO**COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA EM UMA NOVA FORMA FARMACÊUTICA ÚTIL NA HIPERTENSÃO ARTERIAL E NA INSUFICIÊNCIA CORONARIANA CRÔNICA ESTÁVEL**

- 5 A presente invenção propõe a associação farmacêutica estável entre um betabloqueador na forma de granulado e um antagonista dos canais de cálcio pertencente à classe dos dihidropiridínicos na forma de comprimido, os quais são envolvidos por uma cápsula de gelatina dura.

Nota del Traductor: El documento a mí presentado consiste en una fotocopia.

Protocolo: [timbre] Depósitos de Patentes

09 de Diciembre de 2003 11h44 012607

Número (21): PI0304956 [perforación mecánica en todas las páginas del documento].

DEPÓSITO

Solicitud de Patente o de Certificado de Adición

(Uso exclusivo de INPI)

Espacio reservado para etiqueta (número y fecha de depósito)

[Hay una etiqueta con un código de barras y el nº PI0304956-6, y el tenor "Depósito" en blanco.]

Formulario 1.01 - Depósito de Solicitud de Patente o de Certificado de Adición (Hojas 1 a 2).

A Instituto Nacional de la Propiedad Industrial:

El requeriente solicita la concesión de una patente en la naturaleza y condiciones a continuación detalladas:

1. Depositante (71):

1.1 Nombre: LABORATORIOS BIOSINTÉTICA LTDA.

1.2 Calificación: IND. y COM. CGC/CPF [Catastro General de Contribuyentes] / [Catastro de Personas Físicas]: 53162095000106

1.4 Dirección completa: R. Dr. Mario Augusto Pereira nº 91 - Jd. Santa Cecília, Taboão da Serra, SP [San Pablo] - 06767030.

1.5 Teléfono: 11 55466822

Fax: 11 55466833 [en blanco] continúa en hoja adjunta

2. Naturaleza:

[señalado] 2.1 Invención

[en blanco] 2.1.1 Certificado de Adición

[en blanco] 2.2 Modelo de Utilidad

Escribe, obligatoriamente y en letras, la Naturaleza deseada: INVENCION.

3. Título de la Invención, del Modelo de Utilidad o del Certificado de Adición (54): COMBINACIÓN FARMACÉUTICA EN UNA NUEVA FORMA FARMACÉUTICA ÚTIL EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y EN LA INSUFICIENCIA CORONARIA CRÓNICA ESTABLE.

[señalado] continúa en hoja adjunta.

4. Solicitud de División [en blanco].

5. Prioridad Interna - El depositante reivindica la siguiente prioridad:

Nº de depósito [en blanco] Fecha de Depósito [en blanco] (66)

6. Prioridad - El depositante reivindica la(s) siguiente(s) prioridad(es):

País u organización de origen: [en blanco].

Número del depósito: [en blanco].

Fecha del depósito: [en blanco].

[en blanco] continúa en hoja adjunta

7. Inventor (72):

[en blanco] Señale aquí si el(los) mismo(s) requiere(n) no divulgación de su(s) nombre(s) (art. 6º, párrafo 4º de la LPI e ítem 1.1 del Acto Normativo nº 127/97).

7.1 Nombre: Omilton Visconde Júnior

7.2 Calificación: Administrador

7.3 Dirección: R. Major José Marlotto Ferrelra, 167 - AP. 51, São Paulo - SP.

7.4 CEP: 05662020 **7.5 Teléfono:** [en blanco].

[en blanco] continúa en hoja adjunta

8. Declaración de forma del ítem 3.2 del Acto Normativo nº 127/97:

[en blanco] [en blanco] adjunta.

9. Declaración de divulgación anterior no perjudicial (Periodo de gracia): (art. 12 de la LPI e ítem 2 del Acto Normativo nº 127/97: [en blanco] [en blanco] adjunta.

10. Mandatario (74):

10.1 Nombre: Valeska Santos Guimarães

CPF/CGC: 01178887707

10.2 Dirección: Praça Antônio Prado, 33 - 20º andar, São Paulo, SP.

10.3 CEP: 20070020 **10.4 Teléfono:** 21 - 38523110

11. Documentos adjuntos (señale e indique también el número de hojas): (Deberá indicarse el número total de solamente uno de los ejemplares de cada documento)

[señalado] **11.1 Guía de recogimiento** - 1 hoja.

[señalado] **11.2 Poder** - 1 hoja.

[en blanco] **11.3 Documento de prioridad** - 0 hoja.

[en blanco] **11.4 Doc. de contrato de trabajo** - 0 hoja.

[señalado] 11.5 Informe descriptivo - 19 hojas

[señalado] 11.6 Reivindicaciones - 3 hojas

[en blanco] 11.7 Diseños - 0 hoja.

[señalado] 11.8 Resumen - 1 hoja.

[en blanco] 11.9 Otros (especificar): [en blanco].

11.10 Total de hojas adjuntas: 25 hojas.

12. Declaro, bajo penas de Ley, que todas las informaciones antes prestadas son completas y verdaderas.

Local y fecha: Rio, 09 de Diciembre de 2003.

Firma y timbre: [firma ilegible].

Nombre: Valeska Santos Guimarães - OAB/RJ 80.439.

[Páginas numeradas de 1 a 19.]

**COMBINACIÓN FARMACÉUTICA EN UNA NUEVA FORMA FARMACÉUTICA
ÚTIL EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y EN LA INSUFICIENCIA
CORONARIA CRÓNICA ESTABLE**

La presente invención propone la asociación farmacéutica estable entre un betabloqueador en la forma de granulado y un antagonista de los canales de calcio que pertenece a la clase de los dihidropiridínicos en la forma de comprimido, los cuales son revestidos por una cápsula de gelatina dura.

La insuficiencia coronaria crónica estable, también conocida como angina pectoris o angina de pecho, es caracterizada por un dolor súbito y dilacerante que se manifiesta cuando sucede una insuficiencia en las arterias responsables por la irrigación del corazón.

El corazón, que es uno de los órganos vitales del cuerpo, también crece, trabaja y respira. Para todo, necesita alimentarse. Los vasos sanguíneos se encargan en llevar hacia él la provisión regular de oxígeno y otros "alimentos" indispensables. A través de dos arterias coronarias y sus ramas, la sangre llega seguidamente al corazón, para su irrigación. Actúa como "combustible" que coloca en acción los engranajes de la bomba cardiaca. Es decir, posibilita al corazón ejercer su función básica: bombea la sangre para el resto del organismo. Por lo tanto, todo el ciclo de la circulación de la sangre por el cuerpo depende en gran parte de la provisión del corazón y, por eso, del buen funcionamiento de las arterias que se encargan en alimentarlo.

Si por casualidad las arterias coronarias no estén funcionando bien, no suministran al corazón la nutrición exigida, que entonces quejará violentamente. Para el organismo, dentro del cual todo eso sucede, la queja es registrada bajo la forma de un dolor sofocante y opresor, en el medio del pecho, que es la principal característica de la angina (dolor espasmódico) del pecho. La angina del pecho generalmente se manifiesta en condiciones especiales de un esfuerzo mayor, refecciones exageradas, excitación emocional.

La raíz principal de la angina está en el problema inicial que desencadena la insuficiencia. El 95% de los casos, la causa predispuesta de la angina pectoris es la arteriosclerosis de las arterias coronarias, que es un proceso degenerativo, que resulta en disminución del calibre y estrechamiento del espacio interno de esas arterias coronarias, lo que perjudica el flujo sanguíneo. Todo ese cuadro interfiere en la irrigación del miocardio. De esa forma, por razón de un esfuerzo físico mayor, donde el corazón necesita más sangre, los vasos no son bastantes para proveer sus necesidades. Como el corazón no recibe la cantidad ideal de oxígeno, ocurre la insuficiencia coronaria crónica estable. Así, el mecanismo empieza a desencadenarse a partir de la lesión cardiovascular.

Sin embargo, la insuficiencia de las arterias que proveen el corazón puede todavía tener otros orígenes. Fiebre reumática, sífilis y lesiones de la válvula aorta son ejemplos de alteraciones que pueden provocar la disminución del flujo sanguíneo en las coronarias y, así, constituir causa de angina. Pero otras causas pueden aparecer y contribuir para creación del cuadro. Por ejemplo, en una persona portadora de hipertensión o diabetes, la insuficiencia coronaria puede desencadenar la angina; pero si no hay esa insuficiencia, no surge la alteración.

Para identificar la angina, en general, basta la descripción del cuadro por el enfermo. El examen físico puede, ocasionalmente, detectar algunas alteraciones cardiocirculatorias. Sin embargo, solamente con electrocardiograma y con la radiografía del corazón que se puede obtener elementos más precisos, porque el cuadro clínico en sí puede originar confusiones. Por ejemplo, desvíos de la columna vertebral pueden determinar la compresión de algunas ramas nerviosas y originar el dolor "en el pecho".

En el cuerpo humano, el corazón impulsa sangre para todos los órganos, llevándoles el oxígeno que vino de los pulmones. Esta sangre es conducida por las arterias y vuelve al corazón a través de las venas, para conducirse al pulmón donde será nuevamente enriquecida con oxígeno. La resistencia al pasaje de la sangre por las arterias es proporcional a su volumen total, a su viscosidad y a la rigidez de la pared del vaso. Así, la presión arterial sanguínea es producto del volumen de sangre expulso por el corazón versus la resistencia a su pasaje. Por lo tanto, al medir la presión arterial, que normalmente es registrada en milímetros de mercurio (mmHg), evaluamos una relación de la cantidad de sangre dentro de la arteria y la capacidad de la arteria en acomodar esta sangre.

En la medida de la presión sanguínea, el primer número que es el de mayor valor, es llamado de sistólico y corresponde a la presión de la arteria en el momento que la sangre fue bombeada por el corazón. En el segundo número, o el de menor valor, es llamado de diastólico y corresponde a la presión en la misma arteria, en el momento que el corazón está relajado, tras una contracción. Actualmente, valores mayores que 12,0 para la presión sistólica, y 8,0 para la presión diastólica, caracterizan el estado de hipertensión arterial.

La hipertensión arterial sistémica que evoluciona de manera asintomática en la gran mayoría de los casos, constituye una de las principales causas de muerte en los países desarrollados, siendo uno de los principales factores de riesgo para morbilidad cardiovascular. Su prevalencia es elevada, y es diagnosticada en cerca del 15 al 20% de la población en general. En Brasil, no hay datos globales, pero se estima que por lo menos el 15 al 20% de la población sea hipertensa, lo que corresponde aproximadamente a treinta millones de personas. Las tasas de prevalencia en la población urbana adulta brasileña en estudios seleccionados varían del 22,3 al 43,9%.

La hipertensión arterial sistémica no controlada provoca alteraciones metabólicas y hormonales que son responsables por las complicaciones en los llamados órganos blancos, los cuales son: corazón, riñones, cerebro, retina y vasos sanguíneos.

La terapéutica de la hipertensión arterial cambia actualmente y se debe eso a varias razones. Primeramente, es debido al aumento del número de pacientes considerados de alto riesgo, secundario al crecimiento de la

población mayor, al aumento de la incidencia de diabetes del tipo II que refleja un aumento de la obesidad en las sociedades industrializadas y a la mayor supervida de pacientes portadores de infarto, accidente vascular cerebral, insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal.

En segundo lugar, innúmeros estudios randomizados y controlados han demostrado evidencias conclusivas que, en pacientes de alto riesgo, los niveles de reducción de la presión arterial deben ser considerablemente menores que los preconizados antiguamente.

A pesar de la clara evidencia que la hipertensión arterial aumenta el riesgo de morbimortalidad cardiovascular, de la relativa facilidad del diagnóstico de hipertensión, de la disponibilidad de varios fármacos antihipertensivos y de la evidencia de la disminución de la morbimortalidad cardiovascular con la regulación de la presión arterial, a través de varias clases de antihipertensivos y, en consecuencia, están con su presión arterial controlada.

Sin embargo, estudios recientes realizados en Canadá, Estados Unidos y en muchos otros países muestran que solamente el 50 al 60% de los pacientes hipertensos conocen sobre su enfermedad y sólo una minoría de estos es controlada. Por eso, se torna evidente la necesidad de una mejor detección y manejo del tratamiento de la hipertensión.

El control inadecuado de la presión arterial puede causarse por varios factores, incluso los innúmeros mecanismos fisiopatológicos y su heterogeneidad entre los pacientes, la falencia de los médicos en titular o modificar las medicaciones de primera línea y la adhesión del paciente al tratamiento.

El régimen antihipertensivo de un único fármaco, en general, alcanza sólo un mecanismo fisiopatológico que lleva al desarrollo, mantenimiento y progresión arterial. El rol de un mecanismo fisiopatológico en particular varía de paciente para paciente, lo que probablemente explica los bajos índices de respuesta de la monoterapia. Otra razón para la eficacia limitada de la monoterapia se relaciona al aumento compensatorio de otros mecanismos presores, con intento de anular los efectos antihipertensivos. Además, la hipertensión arterial puede asociarse a otras condiciones (diabetes mellitus, resistencia a glucosa, obesidad, dislipidemia, etc.) que son factores de riesgo para la morbimortalidad cardiovascular. De esta manera, además de controlar la presión arterial,

los antihipertensivos deben tener, al mínimo, un efecto neutro (sino positivo) en estas condiciones. Además, los efectos metabólicos adversos (más comúnmente en altas dosis) desequilibran los efectos positivos de la reducción de la presión arterial.

Así, en el control a largo plazo de la hipertensión arterial, la adhesión del paciente al tratamiento es un aspecto fundamental. Se dificulta dicha adhesión por factores sociales, cognitivos y de comportamientos potenciados por la probabilidad de reacciones adversas con dosis aumentadas y por la necesidad de varias tomadas diarias que algunos de los medicamentos hipotensores necesitan.

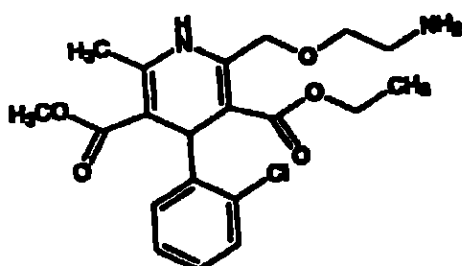
De ese modo, para controlar los niveles de presión arterial, varios estudios demuestran la necesidad de utilización de múltiples fármacos asociada a algunas recomendaciones para mejor adhesión del paciente al tratamiento, tales como: incentivo a las modificaciones en el estilo de vida, educar al paciente y la familia sobre la enfermedad, mantener una buena relación médico paciente y discutir la integración del tratamiento con el cotidiano del individuo.

La combinación fija de fármacos proporciona una mayor simplicidad del régimen terapéutico, permitiendo una reducción del número de comprimidos, que se asocia a una mejor adhesión del paciente al tratamiento. Además, el precio de la combinación fija de fármacos es usualmente menor, cuando comparada a la utilización de fármacos asociados en diferentes empaques. Por otro lado, la asociación de dos fármacos separadamente ofrece mayor flexibilidad en el proceso de titulación, cuando es comparado a combinación fija. Sin embargo, eso contrabalanza la evidencia de que cuanto más complejo el régimen terapéutico peor la adhesión.

La presente invención propone asociación farmacéutica entre un antagonista de los canales de calcio, la amlodipina, y un betabloqueador, el atenolol, útil para controlar los valores de la presión arterial, y, de esa manera, la hipertensión arterial sistémica, así como regular el flujo sanguíneo en las arterias coronarias, reduciéndole el riesgo de angina pectoris. Dicha asociación concuerda eficacia y menor incidencia de efectos adversos con menor número de dosis diarias.

El amlodipina forma parte del grupo de los antagonistas o bloqueadores de los canales de calcio, y pertenece a la clase de los dihidropiridínicos,

siendo el fármaco que posee menores modificaciones estructurales y, por eso, mayor fotoestabilidad y menor tasa de depuración metabólica. La amlodipina, o (2-[2-amino-etoxil)metil]-4(2-clorofenil)-3-etoxicarbonil-5-metoxycarbonil-6-metil-1,4 dihidropiridina) es altamente soluble en agua y tiene como fórmula estructural llana:



Los dihidropiridínicos inhiben el influjo de calcio a través de la membrana al interior de la musculatura cardíaca y vascular, promoviendo relajamiento de la musculatura vascular lisa. Presentan menor incidencia de depresión del miocardio y disturbios de conducción en comparación a los demás antagonistas de calcio.

Se absorbe la amlodipina de forma completa y gradual por el trato gastrointestinal con similar recuperación en orina y heces, que demuestra a través de ensayos radioactivos, cuando el fármaco es administrado por vía oral o por vía intravenosa. Alcanza picos séricos entre 6 y 9 horas, tras la administración vía oral. La biodisponibilidad es del 60 al 65%, siendo mayor entre los antagonistas de calcio.

Esta droga es extensamente metabolizada, tras administración oral. El primer paso sucede por la oxidación del análogo de la piridina con subsecuente deaminación oxidativa de la cadena lateral 2-aminoetoximetil o desesterificación del grupo 5-metoxycarbonil. Aunque la vía inicial del metabolismo sea semejante a de otros dihidropiridínicos, la tasa de oxidación de amlodipina parece ser menor. Los principales derivados de la amlodipina son derivados de la piridina, que son inactivos bajo el punto de vista de la actividad del bloqueo de los canales de calcio.

La amlodipina presenta alta ligadura con las proteínas plasmáticas alrededor del 98%, así como alta finidad tejidual, como fue evidenciado por el gran volumen de distribución, cerca de 21L/Kg. Este fármaco muestra una tasa de asociación y de disociación más lenta, cuando

evaluados los tejidos vasculares y cardiacos aislados diferentemente de los demás dihidropiridínicos.

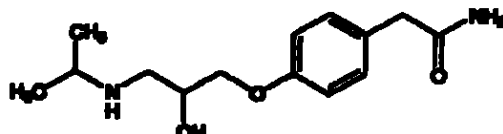
El análisis hemodinámico de la curva dosis respuesta de la amlodipina administrado vía intravenosa en pacientes con disfunción ventricular izquierda indica que dosis cumulativas de 10 a 20 mg promueven reducción de la presión arterial sistólica y diastólica, así como del índice de resistencia vascular sistémica en reposo. También hay un incremento significativo de la frecuencia y del índice cardiaco. El efecto primario de la amlodipina en pacientes con angina estable parece derivarse de la disminución de la poscarga y del aumento del desempeño cardiaco.

La vida media de eliminación de la amlodipina es de 35 a 50 horas, siendo la más prolongada entre los antagonistas de calcio, independiente de ser única o no la dosis administrada. Esta vida media larga permite el uso de la amlodipina en una sola tomada diaria.

Cerca del 60% de la dosis de amlodipina son excretados por la orina, siendo del 5 al 10% con la forma inactiva. La depuración plasmática de la droga es de 7 mL/min/Kg y se encuentra reducida en personas mayores. La excreción fecal es del 20 al 25% de la dosis, lo que sigue la excreción biliar.

Como efectos adversos al amlodipina se pueden mencionar: edema, rubor, erupción cutánea, flaqueza, fadiga, ginecomastia, además de disturbios hematológicos, cardiovasculares, gastrointestinales, hepáticos, genitourinarios, visuales, músculo esqueléticos y eventos adversos en el metabolismo.

Otro principio activo utilizado en la presente invención es el atenolol, o 4-[2-hidroxi-3[(1-metiletil)amino]propoxi]bencenoacetamido, que posee la siguiente organización estructural:



Los antagonistas de calcio, como amlodipina, promueven importante y predominante vasodilatación arterial. Son antihipertensivos eficaces y reducen la morbimortalidad cardiovascular en personas mayores. Los betabloqueadores, como el atenolol, poseen como mecanismo de acción la disminución inicial del débito cardiaco, reducción de la secreción de la

41

renina, readaptación de los barorreceptores y disminución de las catecolaminas en las sinapsis nerviosas. Son eficaces en el tratamiento de la hipertensión arterial y tienen eficacia también en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular.

El pico de respuesta antihipertensiva con el atenolol ocurre en 3 a 14 días y la respuesta inicial, en 3 horas. Su duración de acción, tras ingestión oral, es de 24 horas. El atenolol alcanza el pico de concentración en 2 a 4 horas. Posee biodisponibilidad del 40 al 60%, tras la ingestión oral y su absorción gastrointestinal es rápida e incompleta. El atenolol se une a las proteínas plasmáticas en menos del 5%. Solamente pequeñas cantidades penetran en el sistema nervioso central. Su volumen de distribución es de 50 a 75 litros (intravenoso). Su vida media de eliminación es de 6 a 7 horas.

El atenolol no se metaboliza en el hígado y no hay metabolito clínicamente activo alguno. Del 40 al 50% de excreción de atenolol es renal y el 50% de la excreción es a través de heces. Además, el atenolol es dializable.

Como eventos adversos al consumo de atenolol se pueden mencionar los siguientes disturbios: cardiovascular, metabólicos, gastrointestinales, genitourinarios, respiratorios, oftalmológicos, musculares, además de eventos adversos en el sistema nervioso central.

Los objetivos prácticos de la combinación terapéutica del atenolol o cualquier de sus sales farmacéuticamente aceptables, con la amlodipina, o cualquier una de sus sales farmacéuticamente aceptables, son de obtener un mejor control del flujo sanguíneo en las arterias coronarias, así como de la presión arterial y/o aumentar la tolerabilidad del organismo a estos disturbios, a través del uso de menores dosis del componente existente. La asociación farmacéutica propuesta por la presente invención del atenolol, o cualquier una de sus sales farmacéuticamente aceptables, con la amlodipina, o cualquier de sus sales farmacéuticamente aceptables, es todavía la mejor opción en la hipertensión arterial asociada a la enfermedad arterial coronaria o a arritmias cardíacas.

La prescripción, en una única forma farmacéutica, de un betabloqueador y de un antagonista de calcio, se entiende, en esta invención, como atenolol, o cualquier de sus sales farmacéuticamente aceptables, con la amlodipina, o cualquier de sus sales farmacéuticamente aceptables, promueve una

teórica y práctica ventaja de aumento de la adhesión del paciente, por reducir el número de dosis diarias y el número de medicamentos que el paciente debe cargar.

Del punto de vista farmacológico, los efectos hemodinámicos del atenolol, o de cualquier de sus sales farmacéuticamente aceptables, con la amlodipina, o cualquier de sus sales farmacéuticamente aceptables, son complementarios, pues actúan en diferentes mecanismos de la hipertensión arterial y de la angina pectoris. Además, ocurre neutralización de los efectos adversos que suceden con cada fármaco aisladamente. Como ejemplo, se tiene la disminución de taquicardia causada por los dihidropiridínicos y de vasoconstricción periférica proveniente del uso de los betabloqueadores.

Además, son medicamentos que presentan un perfil metabólico satisfactorio y también revierten o previenen fenómenos tróficos como la hipertrofia del ventrículo izquierdo y la hipertrofia vascular. Por tratarse de fármacos de alta eficacia como monoterapia, presentan la capacidad de protección de los órganos blancos y presentan una baja incidencia de efectos adversos.

La asociación presentada por esta invención entre el atenolol, o cualquier de sus sales farmacéuticamente aceptables, con la amlodipina, o cualquier de sus sales farmacéuticamente aceptables, promueve una mayor tolerabilidad cuando comparada a los fármacos utilizados aisladamente, a través del siguiente mecanismo: la amlodipina reduce la vasoconstricción periférica provocada por atenolol y el atenolol reduce los efectos de la actividad simpática de la amlodipina.

Además de eso, la simple asociación del atenolol con la amlodipina en una misma formulación galénica no es obvia en el actual estado de la técnica, pues comprobadamente la asociación no es estable en la forma de comprimidos. Se logra la estabilidad solamente cuando los dos componentes activos de la formulación están comprendidos en cápsula gelatinosa dura, siendo que la amlodipina, o cualquier de sus sales farmacéuticamente aceptables, está con la forma de comprimidos y el atenolol, o cualquier de sus sales farmacéuticamente aceptables, está con la forma de granulado.

Así, la farmacotécnica ideal lograda para la asociación de la presente invención es responsable por la estabilidad de la combinación

farmacéutica de esas dos clases de principios activos (amlodipina o de cualquier una de sus sales farmacéuticamente aceptables con el atenolol o cualquier una de sus sales farmacéuticamente aceptables, lo que promueve el potencial del mecanismo de acción de la droga en el organismo.

De este modo, la combinación de la amlodipina (antagonista de calcio) con el atenolol (betabloqueador) en una única formulación galénica, o sea, cápsulas de gelatina dura, es estable racional y actual, pues además de tornar la terapéutica más sencilla, promueve un aumento en la eficacia, con reducción de las reacciones adversas y en dosis única diaria, lo que comprobadamente aumenta la adhesión del paciente al tratamiento hipotensor crónico y de la insuficiencia coronaria crónica estable (angina pectoris).

Se destina el presente medicamento a la prevención y al tratamiento de la hipertensión arterial y de la insuficiencia coronaria estable en una única tomada diaria y consiste en la siguiente composición: de 5 a 20 mg de amlodipina y de 20 a 100 mg de atenolol.

Tal asociación, formulada según tecnología farmacéutica apropiada, puede presentar, además de los principios activos citados, excipientes farmacéuticamente aceptables.

Se detalla a continuación algunos métodos de disolución comparativos entre comprimidos y cápsulas para cada principio activo:

Ejemplo 1: Besilato de amlodipina:

1.1 Descripción y referencia del método.

Condición 1:

Aparatos II (palas)

Medio de disolución: ácido clorhídrico 0,01 N

Temperatura: $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5$

Volumen: 900 mL

Velocidad de las palas: 100 rpm

Tiempo: 60 minutos

Según metodología local

Obs: Se han realizado muestreos en los tiempos: 10, 20, 30, 45 y 60 minutos.

Condición 2:

Aparatos II (palas)

Medio de disolución: Tapón acetato 0,1 N pH 4,6
 Temperatura: 37° C ± 0,5
 Volumen: 900 mL
 Velocidad de las palas: 100 rpm
 Tiempo: 60 minutos
 Según metodología local
 Obs: Se han realizado muestreos en los tiempos: 10, 20, 30,45 y 60 minutos.

Condición 3:
 Aparatos II (palas)
 Medio de disolución: Tapón fosfato pH 6,8
 Temperatura: 37° C ± 0,5
 Volumen: 900 mL
 Velocidad de las palas: 100 rpm
 Tiempo: 60 minutos
 Según metodología local
 Obs: Se han realizado muestreos en los tiempos: 10, 20, 30,45 y 60 minutos.

1.2 Resultados de porcentajes disueltos:

Condición 1:

Cápsulas de besilato de amlodipina:

Muestras	10 minutos % Disolución	20 minutos % Disolución	30 minutos % Disolución	45 minutos % Disolución	60 minutos % Disolución
1	85,04	91,16	94,36	96,81	97,26
2	84,49	90,74	94,90	95,37	97,09
3	85,75	91,54	95,54	97,17	97,82
4	85,81	91,87	95,92	97,42	98,75
5	85,49	91,53	95,63	96,78	98,11
6	84,21	91,09	95,21	96,42	97,86
7	86,75	92,53	96,96	98,08	99,07
8	85,47	91,46	95,49	96,71	97,86
9	85,72	91,84	95,95	97,14	98,24
10	85,82	92,15	96,11	97,14	98,19
11	85,33	91,23	96,19	97,13	98,32
12	85,47	91,57	95,61	96,87	97,99

Comprimidos de besilato de amlodipina:

Muestras	10 minutos % Disolución	20 minutos % Disolución	30 minutos % Disolución	45 minutos % Disolución	60 minutos % Disolución
1	78,30	88,30	91,28	94,86	96,68
2	80,32	88,59	92,37	95,78	96,24
3	80,13	87,45	92,86	95,73	98,08
4	79,85	88,01	93,62	94,59	96,73
5	80,04	89,36	93,15	95,48	97,09
6	79,79	88,79	93,32	96,23	98,13
7	79,56	89,29	92,89	95,42	94,51
8	78,50	87,19	93,02	95,18	97,02
9	78,65	86,14	92,76	94,50	96,57
10	79,85	89,65	92,08	94,76	96,63
11	79,52	87,49	93,51	95,78	97,30
12	79,37	87,22	91,98	95,32	96,21

Condición 2:**Cápsulas de besilato de amlodipina:**

Muestras	10 minutos % Disolución	20 minutos % Disolución	30 minutos % Disolución	45 minutos % Disolución	60 minutos % Disolución
1	76,85	77,95	80,99	81,82	82,26
2	77,63	78,53	81,00	81,59	84,10
3	79,55	81,36	84,52	84,68	85,66
4	77,73	79,95	82,74	83,17	84,25
5	78,51	80,76	84,59	85,48	87,64
6	77,42	79,79	83,12	84,09	85,67
7	78,02	80,63	83,92	84,84	85,56
8	75,52	78,14	79,84	82,13	84,72
9	76,62	78,63	81,11	82,31	85,84
10	78,81	81,38	83,98	85,14	86,73
11	78,55	79,39	81,85	83,33	86,37
12	77,32	79,35	82,32	83,19	86,29

Comprimidos de besilato de amlodipina:

Muestras	10 minutos % Disolución	20 minutos % Disolución	30 minutos % Disolución	45 minutos % Disolución	60 minutos % Disolución
1	70,44	78,73	83,61	84,88	86,15
2	69,91	79,20	84,10	83,89	85,62
3	70,02	78,41	83,27	84,48	86,92

4	71,21	79,06	83,95	85,07	87,13
5	70,68	77,90	82,72	86,85	85,31
6	68,37	77,26	82,04	83,59	85,19
7	69,30	78,83	83,71	84,68	86,56
8	68,95	78,34	83,18	83,94	85,84
9	69,99	78,81	83,12	84,72	86,17
10	69,11	79,13	84,03	84,92	86,94
11	70,12	79,20	84,12	85,29	87,58
12	71,88	79,29	81,27	85,52	87,29

Condición 3:

Cápsulas de besilato de amlodipina:

Muestras	10 minutos % Disolución	20 minutos % Disolución	30 minutos % Disolución	45 minutos % Disolución	60 minutos % Disolución
1	63,58	71,42	76,72	79,95	82,01
2	66,23	72,84	76,46	81,28	79,63
3	62,18	70,36	75,53	79,02	77,91
4	62,54	79,51	76,75	78,19	77,83
5	63,13	71,09	75,96	78,46	78,95
6	62,09	70,29	76,89	79,12	79,35
7	64,37	71,21	76,54	78,34	78,67
8	64,08	80,79	75,78	78,62	78,52
9	65,48	72,27	77,63	79,52	79,64
10	67,24	73,34	78,19	79,53	79,86
11	63,16	71,25	76,35	78,41	79,64
12	62,94	71,32	76,59	79,16	79,86

Comprimidos de besilato de amlodipina:

Muestras	10 minutos % Disolución	20 minutos % Disolución	30 minutos % Disolución	45 minutos % Disolución	60 minutos % Disolución
1	56,76	67,37	75,58	81,35	83,81
2	58,21	68,51	76,12	81,19	83,61
3	53,95	66,32	75,31	80,63	84,29
4	56,81	67,85	74,18	80,86	82,64
5	55,20	67,13	75,29	80,76	84,15
6	52,99	66,79	74,28	80,37	82,48
7	56,10	67,94	76,37	81,72	84,16

8	57,41	67,81	74,21	80,97	85,62
9	56,34	66,82	72,33	81,24	82,67
10	57,35	67,14	76,28	80,64	84,15
11	57,39	67,42	75,02	81,72	83,24
12	58,61	65,29	73,38	80,12	82,84

1.3: Promedios y desvíos:

Condición 1:

Cápsulas de besilato de amlodipina:

	% de disolución media	% de CV de los resultados
10 minutos	85,45	0,77
20 minutos	91,56	0,53
30 minutos	95,66	0,69
45 minutos	96,92	0,66
60 minutos	98,05	0,56

Comprimidos de besilato de amlodipina:

	% de disolución media	% de CV de los resultados
10 minutos	79,49	0,84
20 minutos	88,12	1,20
30 minutos	92,74	0,75
45 minutos	95,30	0,57
60 minutos	96,77	0,97

Condición 2:

Cápsulas de besilato de amlodipina:

	% de disolución media	% de CV de los resultados
10 minutos	77,71	1,40
20 minutos	79,66	1,51
30 minutos	82,50	1,90
45 minutos	83,48	1,62
60 minutos	85,42	1,66

Comprimidos de besilato de amlodipina:

	% de disolución media	% de CV de los resultados
10 minutos	70,00	1,41
20 minutos	78,68	0,78
30 minutos	83,26	1,06
45 minutos	84,82	1,02

60 minutos	86,39	0,92
------------	-------	------

Condición 3:

Cápsulas de besilato de amlodipina:

	% de disolución media	% de CV de los resultados
10 minutos	63,92	2,57
20 minutos	72,97	4,77
30 minutos	76,62	0,97
45 minutos	79,13	1,10
60 minutos	79,38	1,44

Comprimidos de besilato de amlodipina:

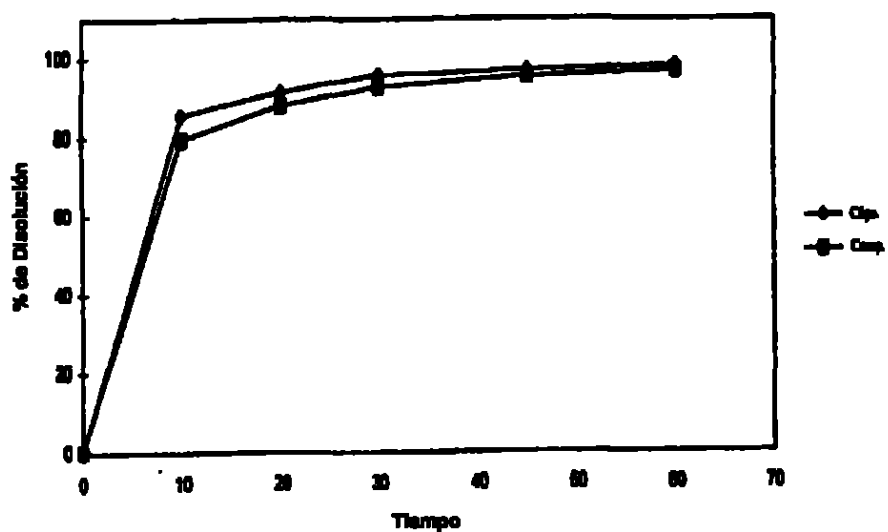
	% de disolución media	% de CV de los resultados
10 minutos	56,43	2,95
20 minutos	67,20	1,26
30 minutos	74,86	1,64
45 minutos	80,96	0,62
60 minutos	83,64	1,10

1.4 Criterios de aceptación:

Para que los promedios de los porcentajes de disolución obtenidos en cada tiempo puedan utilizarse en los cálculos, el porcentaje del coeficiente de variación de estos resultados no puede ser mayor que el 20 % para los tiempos iniciales (hasta 15 minutos) y no puede ser mayor que el 10% para los demás tiempos.

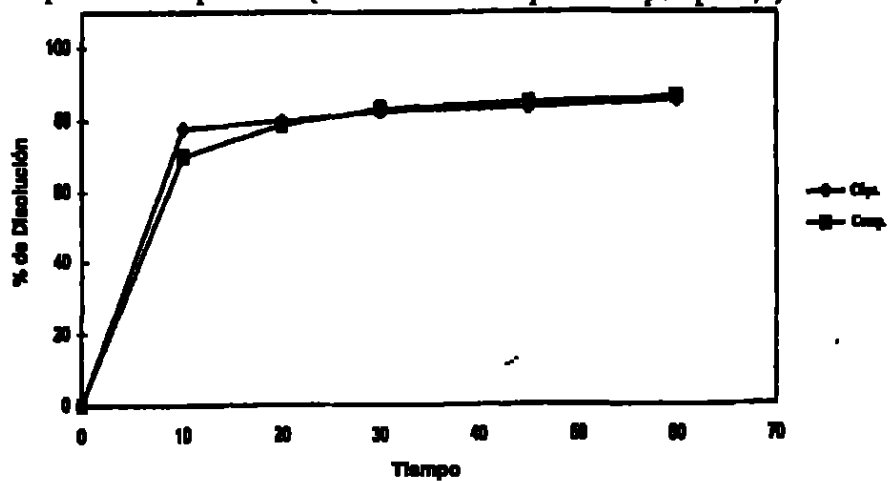
Condición 1:

Cápsulas x comprimidos (besilato de amlodipina en HCl 0,01 N):



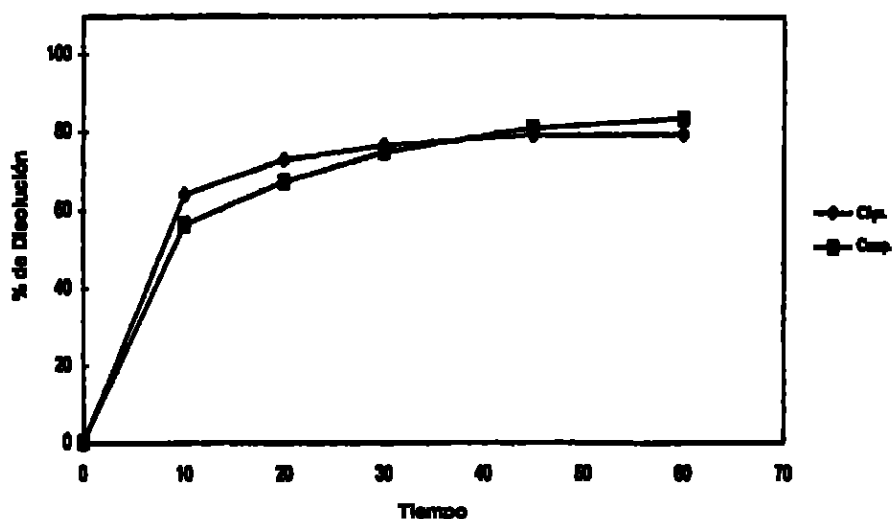
Condición 2:

Cápsulas x comprimidos (besilato de amlodipina en tapón pH 4,6):



Condición 3:

Cápsulas x comprimidos (besilato de amlodipina en tapón pH 6,8):



1.5 Cálculo de los factores de Fs:

$$f1 = \left(\frac{\sum t^n |R_t - T_t|}{\sum t^n R_t} \right) \sum x \times 100$$

$$f2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum t^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \right\} \times 100$$

Donde:

n – número de tiempos analizados

Rt = % de disolución del producto referencia en el tiempo t

Tt = % de disolución de otro producto en el tiempo t

Observaciones:

- 1) para que se considere similares las curvas de disolución, el valor de f1 debe estar entre 0 y 15 y el valor de f2 debe estar entre 50 y 100.
- 2) el porcentaje de disolución a cada tiempo t es el promedio de los resultados obtenidos de los 12 comprimidos.

1.6 Resultados del cálculo de Fs:

Condición 1: Cápsulas 5/25 mg (besilato de amlodipina) x comprimidos 5/25 mg (besilato de amlodipina)

F1 = 4,73

F2 = 67,68

Condición 2: Cápsulas 5/25 mg (besilato de amlodipina) x comprimidos 5/25 mg (besilato de amlodipina)

F1 = 2,92

F2 = 71,55

Condición 3: Cápsulas 5/25 mg (besilato de amlodipina) x comprimidos 5/25 mg (besilato de amlodipina)

F1 = 5,81

F2 = 65,59

Ejemplo 2: Atenolol:

2.1 Descripción y referencia del método:

Aparatos II (palas)

Medio de disolución: Tapón acetato 0,1 N pH 4,6

Temperatura: 37° C ± 0,5

Volumen: 900 mL

Velocidad de las palas: 50 rpm

Tiempo: 45 minutos

Según United States Pharmacopeia

Obs: Se han realizado muestreos en los tiempos: 10, 15, 20, 30 y 45 minutos.

2.2 Resultados de porcentajes disueltos:

Cápsulas de atenolol:

Muestras	10 minutos % Disolución	15 minutos % Disolución	20 minutos % Disolución	30 minutos % Disolución	45 minutos % Disolución
1	73,80	92,74	96,24	98,30	99,36
2	59,19	78,57	100,57	102,50	103,09
3	56,16	82,83	90,61	95,28	97,18
4	87,17	98,36	99,02	99,66	100,23
5	65,82	81,57	92,67	98,76	99,74
6	70,24	89,67	95,76	99,37	100,67
7	62,89	80,56	91,82	96,72	99,13
8	78,59	95,71	98,58	99,85	100,86
9	84,72	96,65	99,37	100,28	101,21
10	77,52	93,73	96,81	100,87	101,08
11	58,34	79,87	93,73	97,19	98,89
12	61,89	83,67	94,29	98,12	99,07

Comprimidos de atenolol:

Muestras	10 minutos % Disolución	15 minutos % Disolución	20 minutos % Disolución	30 minutos % Disolución	45 minutos % Disolución
1	62,52	79,40	88,91	94,64	96,87
2	64,94	82,46	90,10	96,21	98,64

3	66,23	83,96	93,10	94,49	97,54
4	66,38	84,99	95,71	97,11	98,27
5	62,48	79,57	88,18	95,00	98,26
6	64,91	82,49	88,92	96,45	97,85
7	68,94	85,48	94,15	96,51	98,37
8	60,54	78,70	92,30	98,78	99,18
9	64,45	80,56	93,58	95,41	97,85
10	61,83	78,25	94,56	96,34	98,19
11	65,49	85,45	91,23	97,34	99,47
12	61,84	79,71	92,51	94,32	96,83

2.3 Promedios y desvíos:

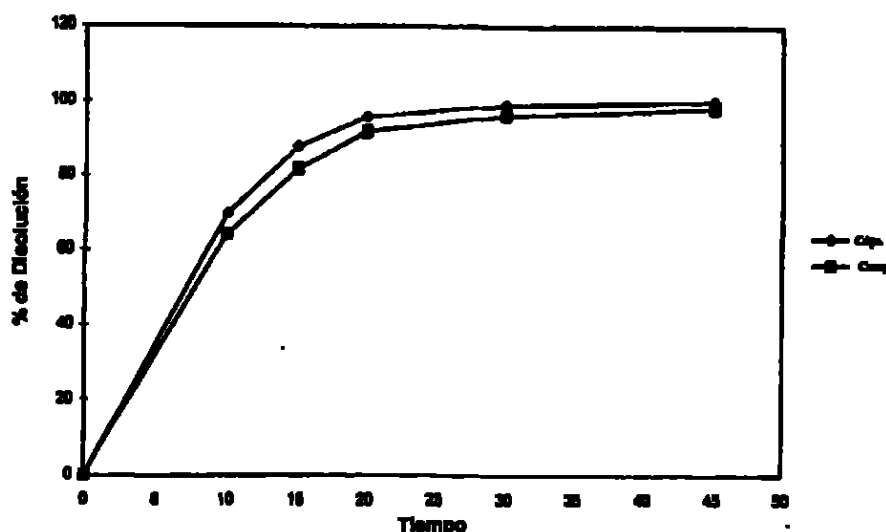
Cápsulas de atenolol:

	% de disolución media	% de CV de los resultados
10 minutos	69,69	15,19
15 minutos	87,83	8,38
20 minutos	95,79	3,36
30 minutos	98,91	1,98
45 minutos	100,04	1,50

Comprimidos de atenolol:

	% de disolución media	% de CV de los resultados
10 minutos	64,21	3,70
20 minutos	81,75	3,33
30 minutos	91,94	2,68
45 minutos	96,05	1,39
60 minutos	98,11	0,82

2.4 Gráficos:



2.5 Cálculo de los factores de Fs:

$$f1 = \left\{ \frac{\sum t^{-1} |R_t - T_t|}{\sum t^{-1} R_t} \right\} \sum x \times 100$$

$$f2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \sum t^{-1} (R_t - T_t)^2 \right) \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

Donde:

n – número de tiempos analizados

R_t = % de disolución del producto referencia en el tiempo t

T_t = % de disolución de otro producto en el tiempo t

Observaciones:

- 1) para que se considere similares las curvas de disolución, el valor de $f1$ debe estar entre 0 y 15 y el valor de $f2$ debe estar entre 50 y 100.
- 2) el porcentaje de disolución a cada tiempo t es el promedio de los resultados obtenidos de los 12 comprimidos.

1.6 Resultados del cálculo de Fs:

Condición 1: Cápsulas 5/25 mg (atenolol) x comprimidos 5/25 mg (atenolol)

$$F1 = 6,48$$

$$F2 = 63,72$$

Conclusión:

De conformidad con los resultados obtenidos en los ejemplos 1 y 2, puede concluirse que los perfiles de disolución de las cápsulas que contiene

amlodipina, o cualquier de sus sales farmacéuticamente aceptables, con la forma de comprimidos, y atenolol, o cualquier de sus sales farmacéuticamente aceptables, con la forma de granulado, son mejores que los perfiles de disolución de los comprimidos que contienen los mismos principios activos, según se verificó en los ejemplos 1 y 2.

Dicha conclusión es importante porque comprueba que la amlodipina, o cualquier de sus sales farmacéuticamente aceptables, con la forma de comprimidos, en asociación con el atenolol, o cualquier de sus sales farmacéuticamente aceptables, con la forma de granulado, los cuales están involucrados por una cápsula de gelatina dura, resulta en una formulación galénica más estable que la forma de comprimidos que contiene los mismos principios activos, además que no altera los perfiles de disolución de las drogas en el organismo.

...-

[Páginas 1 a 3.]

REIVINDICACIONES

1. COMBINACIÓN FARMACÉUTICA EN UNA NUEVA FORMA FARMACÉUTICA ÚTIL EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y EN LA INSUFICIENCIA CORONARIA CRÓNICA ESTABLE, caracterizada por presentar, como principios activos, un antagonista de los canales de calcio y un betabloqueador;
2. COMBINACIÓN FARMACÉUTICA EN UNA NUEVA FORMA FARMACÉUTICA ÚTIL EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y EN LA INSUFICIENCIA CORONARIA CRÓNICA ESTABLE, de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizada debido que el antagonista de los canales de calcio es la amlodipina o cualquier de sus sales farmacéuticamente aceptables;
3. COMBINACIÓN FARMACÉUTICA EN UNA NUEVA FORMA FARMACÉUTICA ÚTIL EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y EN LA INSUFICIENCIA CORONARIA CRÓNICA ESTABLE, de acuerdo a las reivindicaciones 1 y 2, caracterizada porque el betabloqueador es el atenolol o cualquier de sus sales farmacéuticamente aceptables;
4. COMBINACIÓN FARMACÉUTICA EN UNA NUEVA FORMA FARMACÉUTICA ÚTIL EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y EN LA INSUFICIENCIA CORONARIA CRÓNICA ESTABLE, de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por el hecho de, además de los principios activos, la

formulación puede presentar todavía excipientes farmacéuticamente aceptables;

5. COMBINACIÓN FARMACÉUTICA EN UNA NUEVA FORMA FARMACÉUTICA ÚTIL EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y EN LA INSUFICIENCIA CORONARIA CRÓNICA ESTABLE, de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada por utilizarse en la prevención y en el tratamiento de la hipertensión arterial, así como de la insuficiencia coronaria estable (angina pectoris);
6. COMBINACIÓN FARMACÉUTICA EN UNA NUEVA FORMA FARMACÉUTICA ÚTIL EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y EN LA INSUFICIENCIA CORONARIA CRÓNICA ESTABLE, de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada por formularse según tecnología farmacéutica apropiada;
7. COMBINACIÓN FARMACÉUTICA EN UNA NUEVA FORMA FARMACÉUTICA ÚTIL EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y EN LA INSUFICIENCIA CORONARIA CRÓNICA ESTABLE, de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque la amlodipina, o cualquier de sus sales farmacéuticamente aceptables, se presenta en la forma de comprimido;
8. COMBINACIÓN FARMACÉUTICA EN UNA NUEVA FORMA FARMACÉUTICA ÚTIL EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y EN LA INSUFICIENCIA CORONARIA CRÓNICA ESTABLE, de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque el atenolol, o cualquier de sus sales farmacéuticamente aceptables, se presenta en la forma de granulado.
9. COMBINACIÓN FARMACÉUTICA EN UNA NUEVA FORMA FARMACÉUTICA ÚTIL EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y EN LA INSUFICIENCIA CORONARIA CRÓNICA ESTABLE, de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada por el hecho del comprimido que contiene amlodipina, o cualquier de sus sales farmacéuticamente aceptables, y del granulado de atenolol, o cualquier de sus sales farmacéuticamente aceptables, están dentro de una cápsula de gelatina dura;
10. COMBINACIÓN FARMACÉUTICA EN UNA NUEVA FORMA FARMACÉUTICA ÚTIL EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y EN LA INSUFICIENCIA CORONARIA CRÓNICA ESTABLE, de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque la farmacotécnica utilizada es responsable a la estabilidad de la asociación farmacéutica de la amlodipina o de

cualquier de sus sales farmacéuticamente aceptables con el atenolol o cualquier de sus sales farmacéuticamente aceptables;

11. COMBINACIÓN FARMACÉUTICA EN UNA NUEVA FORMA FARMACÉUTICA ÚTIL EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y EN LA INSUFICIENCIA CORONARIA CRÓNICA ESTABLE, de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada por el hecho que la forma farmacéutica de cápsulas, que contiene amlodipina, o cualquier de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la forma de comprimido, y el atenolol, o cualquier de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la forma de granulado, presenta mejores perfiles de disolución que en la forma de comprimido;
12. COMBINACIÓN FARMACÉUTICA EN UNA NUEVA FORMA FARMACÉUTICA ÚTIL EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y EN LA INSUFICIENCIA CORONARIA CRÓNICA ESTABLE, de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada por el hecho que la formulación presenta la siguiente composición: de 5 a 20 mg de amlodipina o cualquier de sus sales farmacéuticamente aceptables y de 20 a 100 mg de atenolol o cualquier de sus sales farmacéuticamente aceptables.

...

[Página 1]

RESUMEN

COMBINACIÓN FARMACÉUTICA EN UNA NUEVA FORMA FARMACÉUTICA ÚTIL EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y EN LA INSUFICIENCIA CORONARIA CRÓNICA ESTABLE

La presente invención propone la asociación farmacéutica estable entre un betabloqueador en la forma de granulado y un antagonista de los canales de calcio que pertenece a la clase de los dihidropiridínicos en la forma de comprimido, los cuales son revestidos por una cápsula de gelatina dura.

8657

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION		
Indicacion de que se solicita la concesion de una patente	()	()
Datos de identificacion del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
Descripcion de la invencion	()	()
Diseño y dibujo	()	()
Comprobante de Pago de las tasas e tablas	()	()

COMPLETA ()

INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

Indicacion de que se solicita el registro de Diseno Industrial	()	()
Datos de identificacion del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
Representacion grafica o fotografica del Diseno Industrial o muestra del Material que incorpora el diseno	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA ()

INCOMPLETA ()

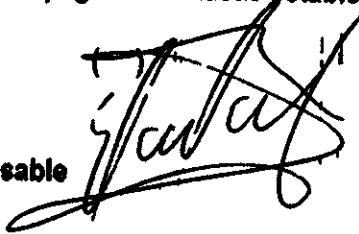
ESQUEMA DE TRAZADO ()

Indicacion de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
Datos de identificacion del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
Representacion grafica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA ()

INCOMPLETA ()

Firma Responsable



Fecha

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Ed 041 54 8 00000000 F 1

ec 2004 12 09 1 5 01

T te 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Depend ac 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



2020
Bogotá, D. C.

Doctor(a)
JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS
Apoderado(a)

Oficio No. 1-2057

REFERENCIA:

Radicación	04-123478
Trámite	002
Evento	001
Actuación	430
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Allegar copia del documento en que conste la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante. (art. 26-k, Dec 486/2000).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

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

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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha

10 FEB. 2005

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud cuya prioridad se invoca, copia de la misma certificada por la autoridad que la expidió y, en los casos en que haya lugar, la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de este plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027

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